

**CHOLELITHIASIS, CHOLECYSTEKTOMIE
UND CARCINOME VON
DICKDARM, MAMMA, UTERUS UND OVAR**

. Eine statistische Untersuchung an Obduktionsfällen

ELKE LANGENAU

1988

Disbui. München



Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. M. Eder

CHOLELITHIASIS , CHOLECYSTECTOMIE

UND CARCINOME VON

DICKDARM, MAMMA, UTERUS UND OVAR

Eine statistische Untersuchung an Obduktionsfällen

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elke Langenau

aus

München

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. B. Wiebecke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Eder

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.1988

INHALTSVERZEICHNIS

- 1 Einleitung und Problemstellung
- 2 Themenbezogene Literaturmitteilungen
 - 2.1 Epidemiologie des Dickdarmcarcinoms
 - 2.1.1 Der Einfluß der Ernährung auf das Dickdarmcarcinom
 - 2.1.2 Galle als Cocarcinogen
 - 2.1.3 Wesentliche Komponenten der Galle
 - 2.1.4 Der Einfluß der Galle auf das Dickdarmcarcinom
 - 2.2 Epidemiologie von Mamma-, Uterus- und Ovarialcarcinom
 - 2.2.1 Der Einfluß der Ernährung auf das Colon-, Mamma- und Ovarialcarcinom
 - 2.2.2 Der Einfluß der Galle auf das Mamma-, Uterus- und Ovarialcarcinom
 - 2.3 Epidemiologie des Magencarcinoms
 - 2.3.1 Der Einfluß der Galle auf das Magencarcinom
- 3 Eigene Untersuchungen
 - 3.1 Material und Methode
 - 3.2 Ergebnisse
 - 3.2.1 Korrelation der untersuchten Carcinome (Dickdarm, Mamma, Uterus, Ovar) mit Cholelithiasis, Schrumpfgallenblase, Cholecystektomie oder Cholecystitis
 - 3.2.2 Altersverteiltes Relatives Risiko der Carcinomentstehung aufgrund einer Gallenblasenerkrankung
 - 3.2.3 Zusammenfassung untersuchter Untergruppen der Gallenblasenerkrankungen
 - 3.2.4 Zusammenfassung untersuchter Untergruppen der Carcinomerkrankungen
 - 3.2.5 Untersuchung der Carcinomgruppen (Dickdarm, Mamma, Uterus, Ovar) gegen das Magencarcinom
 - 3.2.6 Mehrfachtumore bei ein und derselben Person
 - 3.2.7 Cholelithiasis- und Carcinomerkrankungsgipfel
 - 3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse
- 4 Diskussion
- 5 Gesamtzusammenfassung
- 6 Anhang
 - 6.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen
 - 6.2 Literaturverzeichnis
 - 6.3 Lebenslauf

Epidemiologische Studien der letzten Jahre lassen Parallelen erkennen zwischen dem Mamma-, Endometrium-, und Dickdarmcarcinom. Die steigende Inzidenz dieser Carcinome in den hochindustrialisierten Ländern läßt auf einen Zusammenhang mit der modernen, westlichen, fett- und proteinreichen Ernährung schließen. Diese wiederum fördert auch das Entstehen von Gallenblasenleiden, die in den letzten Jahrzehnten merklich zunehmen. Experimentelle und epidemiologische Untersuchungen haben Hinweise erbracht, daß Gallensäuren und ihre bakteriellen Abbauprodukte an der Entstehung von Dickdarmcarcinomen beteiligt sind. Eine cocarcinogene, mutagene Wirkung der sekundären Gallensäuren konnte im Tierexperiment nachgewiesen werden. Es stellt sich daher die Frage, ob Gallensäuren eventuell auch einen Einfluß auf die Entstehung von Mamma- und Endometriumcarcinomen haben. Dies wurde anhand des Sektionsgutes von 1965 bis 1982 des Pathologischen Institutes der Universität München untersucht, wobei als Vergleichsgruppe eine im Alter entsprechende carcinomfreie Kontrollgruppe und eine Magencarcinomgruppe ausgewählt wurde. Das Magencarcinom wurde als Vergleichsgruppe ausgewählt, weil es eine epidemiologisch negative Korrelation zum Dickdarmcarcinom aufweist und nicht im Zusammenhang mit Gallenblasenleiden gesehen wird. Ein Überblick der themenbezogenen Literaturmitteilungen ist dem eigenen Untersuchungsbericht vorangestellt.

2.1 Epidemiologie des Dickdarmcarcinoms

Das Dickdarmcarcinom ist eines der häufigsten Carcinome der westlichen Welt. Es hat eine hohe Inzidenz von ungefähr 50/100.000 Personen in Nordamerika, Neuseeland, Australien und Nordwesteuropa (17, 24, 25, 31, 36, 37, 38, 40, 48, 49, 71, 99, 100), eine mittlere Inzidenz von ungefähr 12/100.000 Personen in Osteuropa und den Balkanländern (2, 31, 48, 49, 71) und eine niedrige Inzidenz von ungefähr 5/100.000 Personen in Afrika, Asien und Südamerika (17, 24, 25, 31, 36, 37, 38, 40, 48, 49, 71, 99, 100).

Die Carcinominzidenz der A u s w a n d e r e r gleicht sich ab der 2. bis 3. Generation der Inzidenz des Gastlandes an. Bei Japanern, die nach USA auswanderten, stieg das Dickdarmcarcinomrisiko um das 3 bis 4 fache an (16, 17, 48, 71, 99, 100). Vergleichbares gilt für Polen, die nach Australien auswanderten (71). Somit sind die unterschiedlichen Carcinominzidenzraten wohl nicht auf Volksgruppenunterschiede zurückzuführen, sondern finden sich wohl mehr aufgrund unterschiedlicher Ernährungsweisen. Obengenannte Einwanderer nahmen im Gastland mehr Fleisch und Kohlenhydrate zu sich als im Heimatland (17, 35, 71).

Untersuchungen der einzelnen B e v ö l k e r u n g s g r u p p e n in den USA und Südafrika ergaben, das die weiße Bevölkerung gegenüber der farbigen ein erhöhtes Carcinomrisiko aufwies (16, 17, 99). Letztere ernährt sich wesentlich faserreicher sowie fett- und proteinärmer (17, 71, 99). Offenbar in folge eines erhöhten Fleisch- und Fettkonsumes erkrankten die Maori in Neuseeland häufiger als die Polynesier an einem Dickdarmcarcinom, die Oberschicht in Cali Columbia häufiger als die Unterschicht, Juden aus Europa häufiger als jene aus Nordafrika, die Stadtbevölkerung häufiger als die Landbevölkerung (17, 71). Weniger Carcinome fand man bei den Sieben-Tage-Adventisten (61 %-

Risiko / lactovegetarische Kost), den Mormonen (64 %-Risiko / fruchte-, gemüse- und vollkornbrotreiche Kost) und den Anglican-Church-Mitgliedern (puritanische Kost) gegenüber dem Durchschnitt der amerikanischen Bevölkerung (100 %-Risiko) (12, 40, 71).

2.1.1 Der Einfluß der Ernährung auf das Dickdarmcarcinom

Die epidemiologischen Unterschiede in der Carcinomhäufigkeit sind teilweise mit der unterschiedlichen Ernährung erklärbar. In Nordamerika, Neuseeland und Europa herrscht die sogenannte "westliche" Ernährung vor gegenüber der Ernährung der Afrikaner, Asiaten und Indianer. Die westliche Nahrung besteht aus einem hohen Fett- und Proteinanteil und geringer Faserbeimischung (16, 17, 32, 35, 37, 40, 48, 71, 101). Sie ist positiv korreliert mit Gallenblasenerkrankungen, beziehungsweise mit einer veränderten Gallezusammensetzung, insbesondere einer Erhöhung der sekundären Gallensäuren (6, 10, 17, 20, 35, 36, 37, 38, 62, 71, 82, 97, 99, 100).

Auch die Gallenblasenerkrankungen haben eine parallele epidemiologische Verteilung zu den Dickdarmcarcinomen (17, 82). So sind fäkale Gallensäuren, insbesondere die sekundären, Cholesterinmetabolite und Cholesterinsteine in Nordamerika, Australien und Nordwesteuropa erhöht, in Afrika, Asien und Südamerika (mit Ausnahme von Argentinien und Uruguay) erniedrigt (10, 17, 36, 38, 56, 69, 71, 81, 82, 99). Bei der Untersuchung der Gallezusammensetzung der einzelnen Bevölkerungsgruppen ergab sich für Gallensäuren und Gallensteine eine Häufung in den gleichen Bevölkerungsgruppen, bei denen auch vermehrt Dickdarmcarcinome vorlagen; siehe Tab. 1.

Tab. 1: Ethnologische Aspekte

Gallenbestandteil	häufig	selten	Literatur
Steine	Weißer (USA)	Indianer (USA)	(10)
Gallens., Steroide	Weißer (USA)	Farbige (USA)	(71, 99)
Gallens., Steroide	Gesamtbev. (USA)	Vegetarier (USA)	(71)
Gallens., Steroide	Japaner (USA)	Japaner (Japan)	(99)
Gallensäuren	Weißer (Südafrika)	Schwarze (Südafrika)	(16)

Eine ähnliche epidemiologische Verteilung weisen auch die anaeroben Bakterien auf, die am Gallensäurenabbau beteiligt sind. Sie sind häufig in der Darmflora der Nordamerikaner und Westeuropäer und selten bei den Afrikanern, Asiaten und Indianern (6, 37, 38, 69, 71, 82, 99). Entgegengesetzt verhalten sich die aeroben Bakterien, die nicht am Gallensäurenabbau beteiligt sind (6, 37, 71).

2.1.2 Galle als Cocarcinogen

Die Gallensäuren weisen chemische Strukturähnlichkeit mit carcinogenen polycyclischen Aromaten und Hydrocarbonen auf (69, 71). Experimentell ist es

gelungen, durch totale Aromatisierung des Gallensäurekerns mit Hilfe von menschlichen Bakterien aus dem Darm von Colonicarcinompatienten primäre Gallensäuren wie die Cholsäure in Cyclopentaphenanthren sowie sekundäre Gallensäuren wie die Desoxycholsäure in Methylcholanthren umzuwandeln, die als polycyclische Aromate hochpotente Carcinogene darstellen (37); siehe Abb. 1.

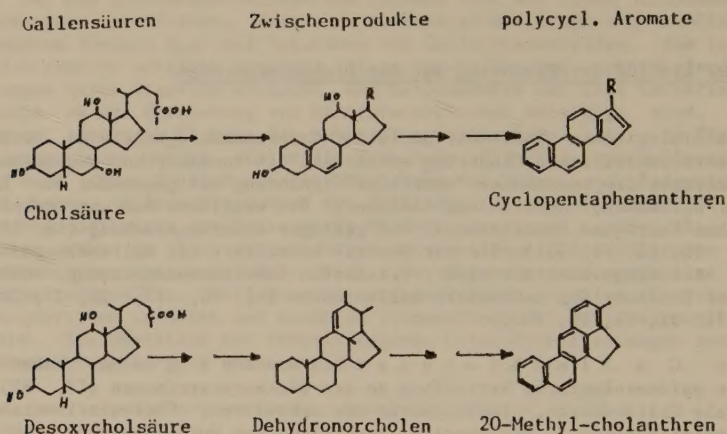


Abb 1 : Modifiziert nach Hill (37) , Aromatisation der Gallensäuren mit Hilfe von menschlichen Darmbakterien

Aber auch die sekundären Gallensäuren, die in jedem menschlichen Darm durch Bakterien gebildet werden, zeigen comutagene und cocarcinogene Wirkungen im Tierexperiment (6, 37, 79, 99).

Anaerobe Bakterien treten besonders in unseren Breiten vermehrt im menschlichen Darm auf. Sie sind in der Lage, Gallensäuren zu metabolisieren (38); siehe Tab. 2:

Tab. 2: Modifiziert nach Hill (38), Darmbakterien und ihre galleumwandelnden Enzyme

Bakterien	Gallensäureumwandelnde Enzyme	
	allgemein(*1)	zur Umwandlung in sek. Gallens. (*2)
anaerob: Bacteroides	X	X
Bifidobact.	X	X
Clostridium	X	X
Veillonella	X	X
aerob: Strep. faec.	X	X
E. coli	X	-
Klebsiella	-	-
PH - OPTIMUM	8-10	6-8

*1: Hydroxyldehydrogenasen (3a, 7a, 12a)

*2: 7a-Hydroxylcholanlyldehydroxylase, d4-Dehydrogenase

2.1.3 Wesentliche Komponenten der Galle

Die **Gallensäuresynthese**, ausgehend vom Cholesterin, verläuft am endoplasmatischen Retikulum und den Mitochondrien der Leberzellen mit Hilfe der mikrosomalen Monooxygenasen (45, 47). Die **primären Gallensäuren** wie Cholsäure und Chenodesoxycholsäure werden in der Leber mit Glycin oder Taurin konjugiert, über den Ductus hepaticus und den Ductus cysticus in die Gallenblase geleitet und dort gespeichert. In der Gallenblase liegen die Gallensäuren als Natrium- oder Kaliumsalze vor. Auf entsprechenden Reiz, eine fettreiche Mahlzeit zum Beispiel, wird Galle über den Ductus choledochus in den Dünndarm abgegeben. Im distalen Ileum werden durch mikrobielle Reduktion 20 % der primären Gallensäuren in **sekundäre Gallensäuren** wie Desoxycholsäure und Lihocholsäure umgewandelt. Die primären Gallensäuren und die Desoxycholsäure werden zu 90-95 % im distalen Ileum resorbiert, über die Pfordader der Leber zugeführt, und mit neusynthetisierten Gallensäuren vermischt (enterohepatischer Kreislauf). Die nicht resorbierbare Lithocholsäure wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Ein geringer Teil der Gallensäuren gelangt über die Pfordader in den **großen Blutkreislauf** und wird dann über den Urin ausgeschieden; siehe Abb. 2.

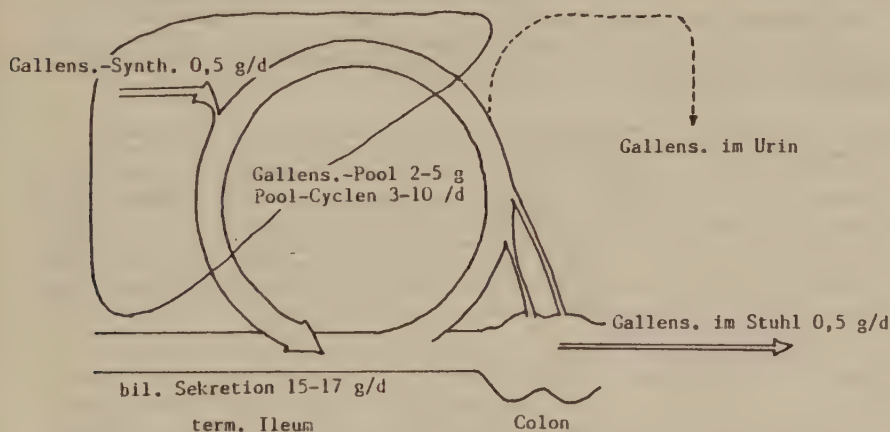


Abb 2 : Modifiziert nach Karlson (47) , Enterohepatischer Kreislauf

Das Mischungsverhältnis der drei an der Micellenbildung der Galle beteiligten Komponenten - Gallensäuren, Cholesterin und Phospholipide - beeinflusst die Entstehung von **Gallensteinen**. Bei einem hohen Anteil der Galle an Cholesterin oder sekundären Gallensäuren und einem niedrigen Anteil an primären Gallensäuren und Phospholipiden ist die Micellenbildung gestört und das Risiko zur Cholesterinsteinentstehung erhöht (30, 47, 54, 62, 67, 77, 78, 100). Der Anteil reiner Cholesterinsteine ist in Deutschland besonders hoch (81).

Die **Cholecystektomie** und die **Schrumpfgallenblase** entspricht dem Zustand der funktionell ausgeschalteten Gallenblase, denn bei der Schrumpfgallenblase fehlt die Gallenspeicherung, und auch die

Resorption und Sekretion der Galle in der Gallenblase ist nicht nennenswert. Nach einer Cholecystektomie fließt auch ohne entsprechenden Verdauungsreiz ständig Galle in den Darm. Dadurch wird der feedback-inhibitions-Mechanismus der Leber gestört und die Gallensäuresynthese sinkt. Es kommt zu einem absoluten Abfall der Gesamtgallensäuremenge und der primären Gallensäuren (Synthese!) mit einem relativen Anstieg der sekundären Gallensäuren (gesteigerter Gallefluß!) (5, 33, 46, 67, 72, 77, 78). Die Bedeutung der Cholecystektomie für die Dickdarmcarcinogenese wird in folgendem Kapitel erklärt.

2.1.4 Der Einfluß der Galle auf das Dickdarmcarcinom

Bei Dickdarmcarcinompatienten fand man häufiger Gallensteine als bei Kontrollpatienten ohne Carcinom, sowohl in klinischen Fallstudien (20, 29, 52, 60) als auch bei Autopsien (4, 56, 57, 58, 66, 90). Diese positive Korrelation zeigte sich besonders bei Frauen (52, 57, 58) und asymptomatischen Gallensteinen (56, 60). Nur Castleden (20) hatte bei insgesamt 342 Patienten mit Colonicarcinom einen zur Kontrollgruppe wesentlich höheren Prozentsatz männlicher Gallensteinträger, wogegen der Prozentsatz weiblicher Gallensteinträger in der Carcinom- und Kontrollgruppe gleich hoch war. Besonders bei Colonicarcinompatienten unter 50 Jahre (57, 58) oder über 70 Jahre (66) fand man gehäuft Gallensteine. Nur bei 2 Autopsiestudien (26, 84) konnte keine signifikante positive Korrelation zwischen Dickdarmcarcinom und Gallensteinleiden gefunden werden.

Auch die Cholecystektomie zeigte eine positive Korrelation zu Dickdarmcarcinomen in klinischen (29, 51, 60, 62, 65, 83, 85, 86) und autopsischen (4, 66, 84, 90) Studien. Auch hier war diese Korrelation besonders hoch für Frauen (29, 51, 62, 83, 90). Peters (65) stellte bei seinen Studien fest, daß Cholecystektomierte die Tendenz haben, ein Dickdarmcarcinom 10 Jahre eher zu entwickeln als der Durchschnitt der Bevölkerung. Wichtig ist weiterhin der Zeitraum zwischen Cholecystektomie und Dickdarmcarcinomentstehung. So nimmt die positive Korrelation zwischen Dickdarmcarcinom und Cholecystektomie mit wachsendem zeitlichen Abstand zur Cholecystektomie zu (60, 65). Eine signifikante Korrelation fand Mannes (60) erst bei über 10 Jahre Cholecystektomierten. Keine signifikante Korrelation fand nur Castleden (20). Er äußerte sich auch nicht über das Zeitintervall zwischen Cholecystektomie und seiner Untersuchung. Im Tierexperiment erhielt man eine höhere Ausbeute an Colonicarcinomen bei Tieren mit Cholecystektomie und Carcinogengabe als bei Tieren, denen nur das Carcinogen gegeben wurde (91, 92). Diese positive Korrelation zeigte sich allerdings nur in einem Zeitraum von 20 bis 24 Wochen nach der ersten Carcinogeninjektion, danach übertraf der Carcinogeneffekt offensichtlich den Cholecystektomieeffekt, da sich die Carcinomausbeute der Versuchstiere anglich (91).

In Autopsiestudien wurden auch bei Patienten mit Schrumpfgallenblase (90), Cholecystitis (56) oder allgemein Gallenblasenerkrankungen (17) vermehrt Dickdarmcarcinome gefunden.

Mehr Carcinome fand man bei Cholecystektomiepatienten als bei Cholelithiasispatienten (4, 29, 60), aber auch umgekehrt (58, 90).

Bei experimentell angelegter Gallefistel des Dünndarmes (22, 95), wobei vermehrt Gallensäuren in den Darm gelangen, oder täglicher Darmspülung mit Gallensäuren (94) fanden sich bei den Versuchstieren mehr Colonicarcinome als bei den Kontrolltieren. Bei Colonicarcinompatienten fand man im Stuhl

einen höheren Prozentsatz an Gallensäuren (36, 37, 39, 69, 71, 82, 97), sekundären Gallensäuren (16, 17, 35, 36, 39, 69, 71, 99, 100) und Gallensäurenmetaboliten wie das Cholesterin (27, 69, 99, 100) und die neutralen Steroide (36, 69, 71) als bei Kontrollpatienten. Auch bei Patienten mit Colonadenomen, die als Vorstufe von Colonicarcinomen gelten, fand sich eine Erhöhung des Serumcholesterinspiegels (61). Nach hoher Colostomie (Bildung sekundärer Gallensäuren unmöglich) fanden sich weniger Dickdarmcarcinome (93).

Da die sekundären Gallensäuren über den enterohepatischen Kreislauf auch in den Systemkreislauf gelangen, wäre ein Einfluß auf die Carcinogenese in anderen Organsystemen denkbar; dies soll hier untersucht werden.

2.2 Epidemiologie von Mamma-, Uterus- und Ovarialcarcinom

Epidemiologische Koinzidenz, das heißt hohes Carcinomrisiko in Nordamerika und Nordwesteuropa und niedriges Carcinomrisiko in Afrika und Asien, fand sich beim Colon- und Rectumcarcinom (24, 31, 98), Colon- und Mammacarcinom (27, 35, 48, 98, 99), Mamma- und Ovarialcarcinom (98) und Colon-, Mamma-, Endometrium- und Ovarialcarcinom (12). Siehe auch Tab. 3.

Tab. 3: Internationale Epidemiologie

(2, 12, 17, 24, 25, 31, 35, 36, 37, 38, 40, 48, 49, 71, 99, 100, 101)

Länder / Carcinome:	Colon	Mamma	Endometr.	Ovar
Nordamerika	+++	+++	+++	+++
Nordwesteuropa	+++	+++	+++	+++
Israel		+++		
Finnland		+		
Südosteuropa	+	+		
Südamerika	---	+	---	---
Afrika	---	---	---	---
Asien	---	---	---	---

+++ sehr häufig + häufig --- selten

Auch bei der Untersuchung einzelner Bevölkerungsgruppen erhielt man für die weiblichen Geschlechtscarcinome ähnliche Ergebnisse wie beim Dickdarmcarcinom. Siehe Tab. 4.



Tab. 4: Untersuchung einzelner Bevölkerungsgruppen bezüglich weiblicher Geschlechtscarcinome (12, 25, 35, 48, 71, 101)

Carcinome	hohes Risiko	niedriges Risiko
Mamma	Weißer (USA)	Schwarze (USA)
	Gesamtbev. (USA)	Mormonen (USA)
	Japaner (USA)	Japaner (Japan)
	Polen (USA)	Polen (Polen)
	Juden (Europa)	Juden (Asien)
	Parsees (Indien)	Hindus (Indien)
Endometrium	Gesamtbev. (USA)	Mormonen (USA)
	Schwarze (USA)	Weißer (USA)
Ovar	Weißer (USA)	Schwarze (USA)
	Gesamtbev. (USA)	Mormonen (USA)
	Juden (Israel)	Araber (Israel)

Außerdem treten unter diesen Carcinomen vermehrt Mehrfachcarcinome bei dem gleichen Patienten auf. Berg (12) errechnete an seinem Patientengut und anhand der ihm zur Verfügung stehenden Literatur ein erhöhtes relatives Risiko (rR größer 1,0) für das Auftreten eines Endometrium- ($rR=1,2$) oder Ovarialcarcinoms ($rR=1,3$) bei bestehendem Colocarzinom. Auch bei bestehendem Mammacarcinom fand er das Risiko für ein nachfolgendes Ovarialcarcinom ($rR=2,1$) erhöht, ebenso bei bestehendem Endometriumcarcinom das Risiko eines nachfolgenden Colon- ($rR=1,9$), Mamma- ($rR=2,0$) oder Ovarialcarcinoms ($rR=2,0$) oder bei bestehendem Ovarialcarcinom das Risiko eines späteren Colon- ($rR=2,2$), Mamma- ($rR=4,4$) oder Endometriumcarcinoms ($rR=4,0$). Di Lella (23) beschreibt das gehäufte Auftreten eines Colon- oder Endometriumcarcinoms bei bestehendem Mammacarcinom. Auch Lambert (48) fand vermehrt Colocarcinome bei bestehendem Mammacarcinom. Ebenso fand Lipkin (53) mehr Mamma-, Endometrium- und Ovarialcarcinome als erwartet bei Colocarzinompatienten und mehr Ovarialcarcinome bei Mammacarcinompatienten. Schottenfeld (76) fand beim Vergleich der Daten seiner Patienten zur statistisch erwarteten Krebsneuerkrankungsrate, daß bei seinen 9.792 Mammacarcinompatientinnen 2,1mal mehr Ovarialcarcinome und 1,2mal mehr Rectumcarcinome, aber weniger Endometriumcarcinome als erwartet auftraten. Bei seinen 921 Ovarialcarcinompatientinnen fand er 4,4mal mehr Mammacarcinome, 4,0mal mehr Endometriumcarcinome und 3,2mal mehr Colocarcinome und bei seinen 843 Endometriumcarcinompatientinnen 2,0mal mehr Mamma- und Ovarialcarcinome und 1,9mal mehr Colocarcinome als erwartet.

2.2.1 Der Einfluß der Ernährung auf das Colon-, Mamma- und Ovarialcarcinom

Nach Angaben von statistischen Nahrungsmittelerhebungen, Krankheits- und Krebsregistern stieg in Japan von 1950 bis 1975 der Fett- und Proteinverbrauch um das 8-10fache an, wogegen der Faserverbrauch sank (12, 71). Gleichzeitig stieg die Inzidenz des Colon- und Ovarialcarcinoms auf das 2-4fache und die des Mammacarcinoms auf das 4fache an (12, 71). In den U S A stieg von 1909 bis 1972 der tägliche Pro-Kopf-Fettverbrauch von 125 g auf 159 g und gleichzeitig auch die Mammacarcinomrate an (71). Die Cholelithiasisrate stieg von 1965 bis 1971 von 10 auf 25 % an (9). Während von 1935 bis 1970 die Schwarzen vom ländlichen Süden in den verstädterten Norden zogen und sich ihre Lebensverhältnisse besserten, stieg ihre Brustcarcinomrate von 50/100.000 Personen auf 65/100.000 Personen an (71). Weltweit stiegen von 1940 bis 1970 die Cholecystektomien um das 3,4fache, die Cholelithiasisfälle von 1965 bis 1971 um 22,5 % und das colorektale Carcinom von 1969/1972 bis 1970/1974 von 14,5/100.000 Personen auf 40,7/100.000 Personen an (9, 41, 97).

2.2.2 Der Einfluß der Galle auf das Mamma-, Uterus- und Ovarialcarcinom

Bei Cholelithiasispatienten, besonders unter 50 Jahren, Cholecystektomiepatienten, besonders bei Operation vor mehr als 5 Jahren, und Patienten mit Hypercholesterinämie bzw. Erhöhung der neutralen Steroide oder der Gallensäuren fanden sich vermehrt Mamma- (3, 12, 27, 35, 58), Uterus- (56, 58, 59) und Ovarialcarcinome (19, 58). Nur in wenigen Studien ergab sich keine derartige Korrelation bei Mammacarcinom- (7, 5b) bzw. bei Uteruscarcinompatienten (7).

2.3 Epidemiologie des Magencarcinoms

Die epidemiologische Verteilung des Magencarcinoms ist reziprok zu der des Colon- und Ovarialcarcinoms (24, 27, 98, 99). Das Magencarcinom ist häufig in der UdSSR, Osteuropa, Südamerika und Asien und selten in Westeuropa, Nordamerika und Afrika zu finden (24, 25).

2.3.1 Der Einfluß der Galle auf das Magencarcinom

Es wurden nur zwei Studien, die sich mit diesem Thema befassen, gefunden, die beide eine positive Korrelation zwischen Gallenblasenveränderungen und dem Magencarcinom beschreiben. Dabei zitiert Lowenfels einmal Literaturstellen, die eine Erhöhung der Magencarcinominzidenz bei Magenulcus oder Operation nach Billroth I oder II beschreiben, bei denen ein erhöhter Gallefluß in den Magen besteht (55). Bei der zweiten Studie beschreibt Lowenfels (56) die positive Korrelation zwischen der epidemiologischen Ausbreitung von Cholelithiasis und dem Magencarcinom, die annähernd signifikant war. Da aber keine direkte Untersuchung des Einflusses der Gallensäuren auf das Magencarcinom in der Literatur zu finden ist und die meisten Studien (24, 25, 27, 98, 99) eine reziproke epidemiologische Verteilung des Magencarcinoms zu dem Dickdarmcarcinom und damit auch zu den Gallenblasenerkrankungen beschreiben, nehmen wir an, daß keine positive Korrelation zu den Gallenwegserkrankungen besteht. Deshalb wurde das Magencarcinom für die folgenden Untersuchungen als Vergleichscarcinom ausgewählt.

3.1 Material und Methode

Aus den 15.709 Obduktionsprotokollen der Jahre 1965 bis 1982 wurden alle Fälle von Patientinnen mit Dickdarm-, Mamma-, Endometrium- (Corpus uteri) und Ovarialcarcinom herausgesucht, bei denen die Carcinome durch Operation oder Obduktion festgestellt wurden. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch krankheitsbezogene Selektion möglichst gering zu halten, wurden zwei Vergleichsgruppen herangezogen:

1. alle im gleichen Zeitraum gefundenen Patientinnen mit Magencarcinom als M a g e n c a r c i n o m g r u p p e;
2. alle weiblichen Obduktionsfälle, die im Register einem der untersuchten Carcinomfälle folgten, ohne an einem dieser Carcinome erkrankt zu sein und die im Alter bis auf 5 Jahre übereinstimmten als K o n t r o l l - g r u p p e.

Bei allen diesen Fällen wurde neben dem Alter auch der Befund an der Gallenblase bzw. den Gallenwegen erfaßt und in fünf Gruppen geordnet:

1. Zustand nach alter Cholecystektomie als C h o l e c y s t e k t o m i e - g r u p p e;
2. Schrumpfgallenblase als S c h r u m p f g a l l e n b l a s e n - g r u p p e;
3. Cholelithiasis ohne die unter 2 bereits erfaßten Veränderungen oder Zustand nach frischer Cholecystektomie wegen Cholelithiasis als C h o l e - l i t h i a s i s g r u p p e;
4. Cholecystitis oder Gallenblasencarcinom ohne die unter 2 und 3 bereits erfaßten Fälle als C h o l e c y s t i t i s g r u p p e;
5. kein pathologischer Gallenblasenbefund als g e s u n d e G a l l e n - b l a s e n g r u p p e.

Die statistische Auswertung erfolgte im Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München im Klinikum Großhadern. Es wurde das relative Risiko (rR), ein Carcinom aufgrund einer Gallenwegserkrankung zu entwickeln, anhand der Vierfeldertafel ausgerechnet und die Signifikanz mit dem 95% Konfidenzintervall (Konf.I) für $p < 0,001$ überprüft.

3.2 Ergebnisse3.2.1 Korrelation der untersuchten Carcinome (Dickdarm, Mamma, Uterus, Ovar) mit Cholelithiasis, Schrumpfgallenblase, Cholecystektomie oder Cholecystitis

In den Jahren von 1965 bis 1982 fanden sich im weiblichen Obduktionsgut folgende Carcinomfälle (siehe Abb. 3 und Tab. 5):

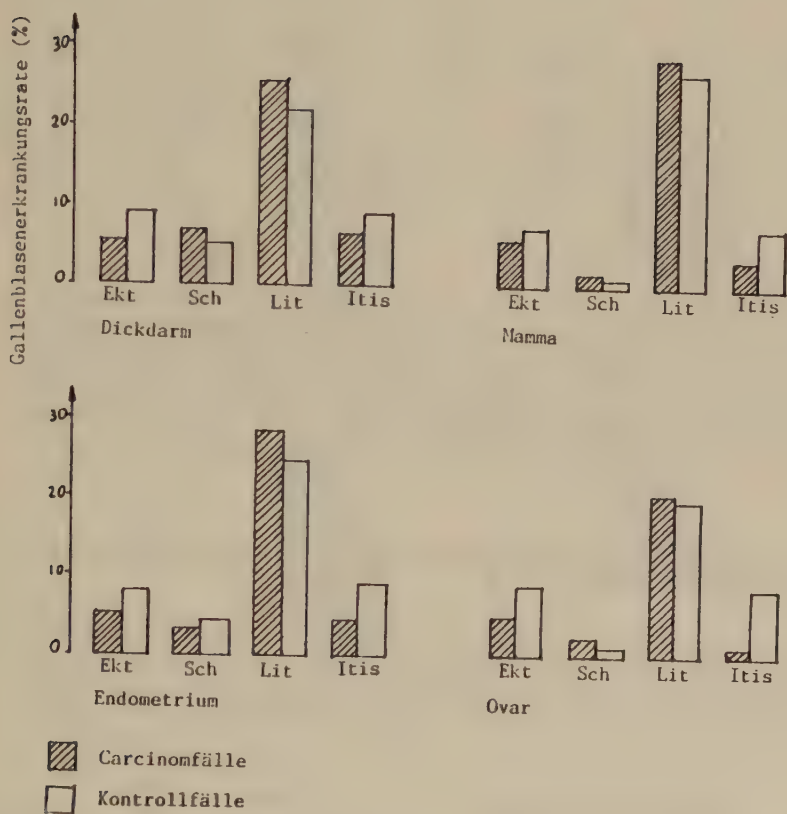


Abb 3 : Carcinom- und Kontrollfälle und deren prozentuale Gallenblasenerkrankungen

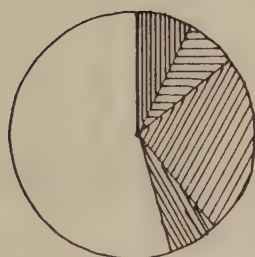
Tab. 5: Weibliche Carcinom- und Kontrollfälle mit Gallenblasenbefund
(Sektionsgut 1965 - 1982)

Carcinom- bzw. Kontrollgr.	Fall- zahl(n)	Chol.ekt. %	Schrumpfg. %	Chol.lith. %	Chol.itis %	gesund %
Dickdarm-Ca. Kontrollgr.	171 171	5,9 9,4	7,0 5,3	25,7 22,2	6,4 8,8	55,0 54,3
Mamma-Ca. Kontrollgr.	164 164	6,1 7,3	1,2 0,6	28,6 26,8	3,0 7,3	61,1 58,0
Endometr.-Ca. Kontrollgr.	184 184	4,9 8,2	3,3 4,3	27,7 23,9	4,3 8,7	59,8 54,9
Ovarial-Ca. Kontrollgr.	203 203	4,4 8,4	2,0 1,0	19,7 19,2	0,5 7,9	73,4 63,5
Magen-Ca.	170	7,6	1,8	21,2	6,5	62,9

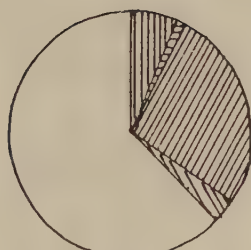
Im Vergleich der Carcinomfälle zur Kontrollgruppe zeigt sich, daß Cholecystektomie (Ekt) und Cholecystitis (Itis) weniger oft mit Carcinomen korreliert sind, Cholelithiasis (Lit) aber häufiger. Bei Schrumpfgallenblasenpatientinnen (Sch) finden sich mehr Dickdarm-, Mamma- und Ovarialcarcinome, jedoch weniger Endometriumcarcinome. Gallenwegserkrankungen sind am häufigsten bei Dickdarmcarcinompatientinnen, häufig bei Endometrium- und Mammacarcinompatientinnen und seltener bei Ovarialcarcinompatientinnen. Siehe Abb. 4.

3.2.2 Altersverteiltes relatives Risiko der Carcinomentstehung aufgrund einer Gallenblasenerkrankung

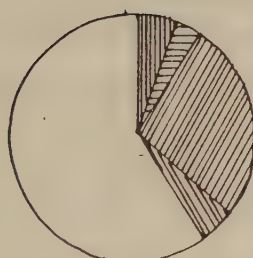
Die Altersverteilungen sind bei allen untersuchten Carcinomen sehr ähnlich. Es wurde das relative Risiko (rR), ein Carcinom aufgrund einer Gallenwegserkrankung zu entwickeln, anhand der Vierfeldertafel ausgerechnet und die Signifikanz mit Hilfe des 95 % Konfidenzintervalles (Konf.I) überprüft (15). Siehe Abb. 5 bis 8.



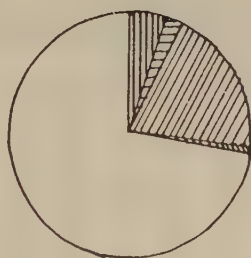
Dickdarm



Mamma



Endometrium



Ovar

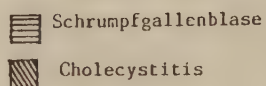
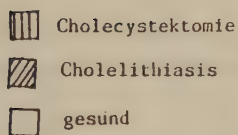


Abb 4 : Carcinomfälle und deren prozentuale Gallenblasenerkrankungen

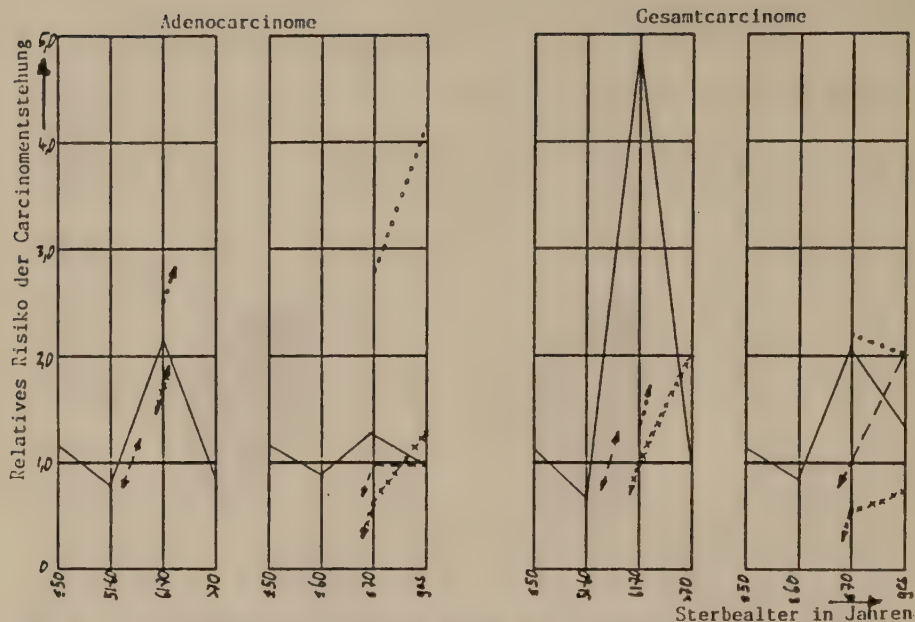


Abb 5 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Schrumpfgallenblase (Dickdarm - Mamma - Endometrium - Ovar)

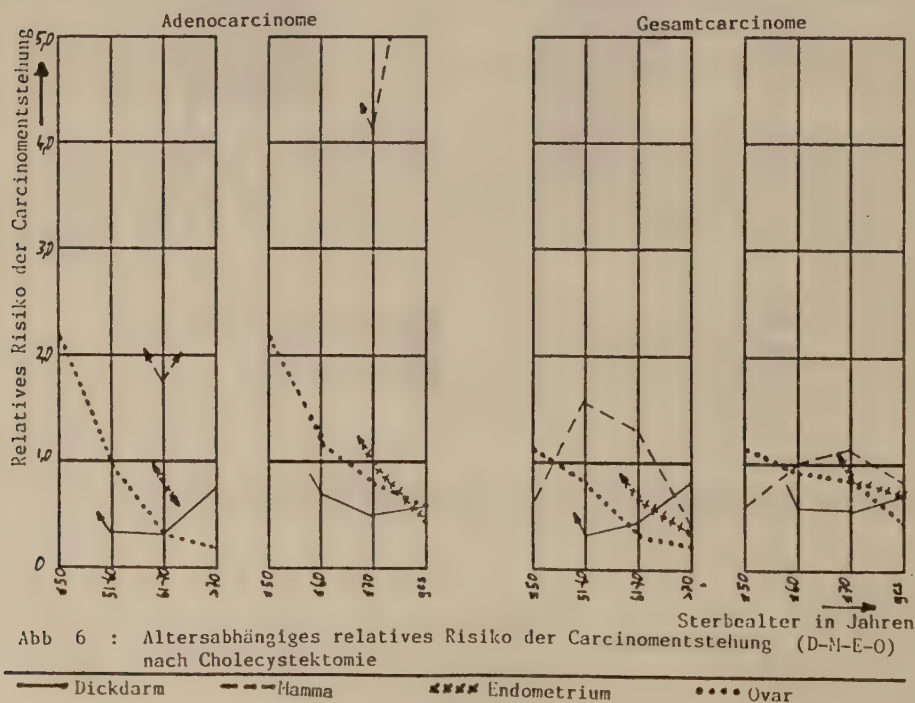


Abb 6 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Cholecystektomie

— Dickdarm - - - Mamma x x x x Endometrium Ovar

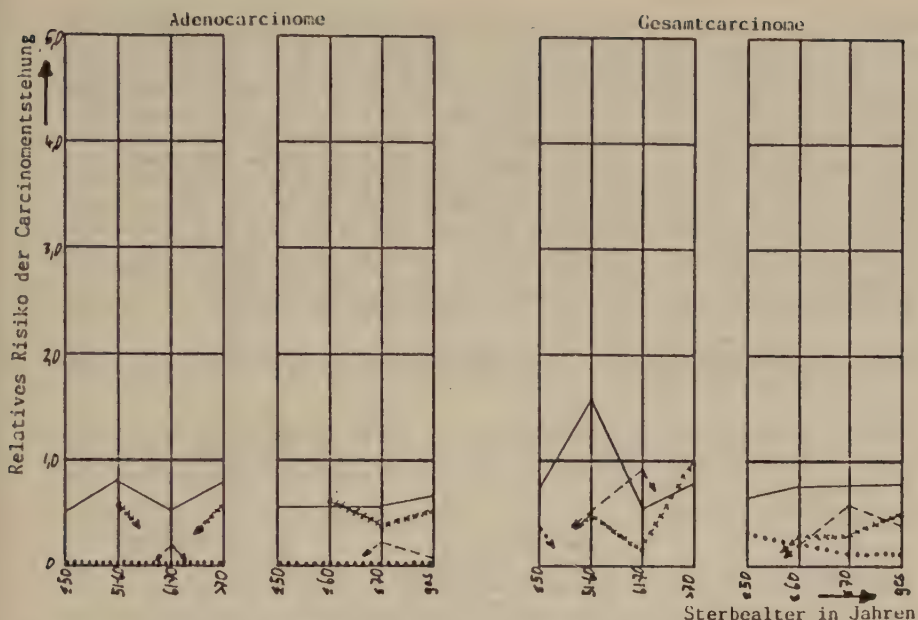


Abb 7 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-I-E-O) nach Cholecystitis

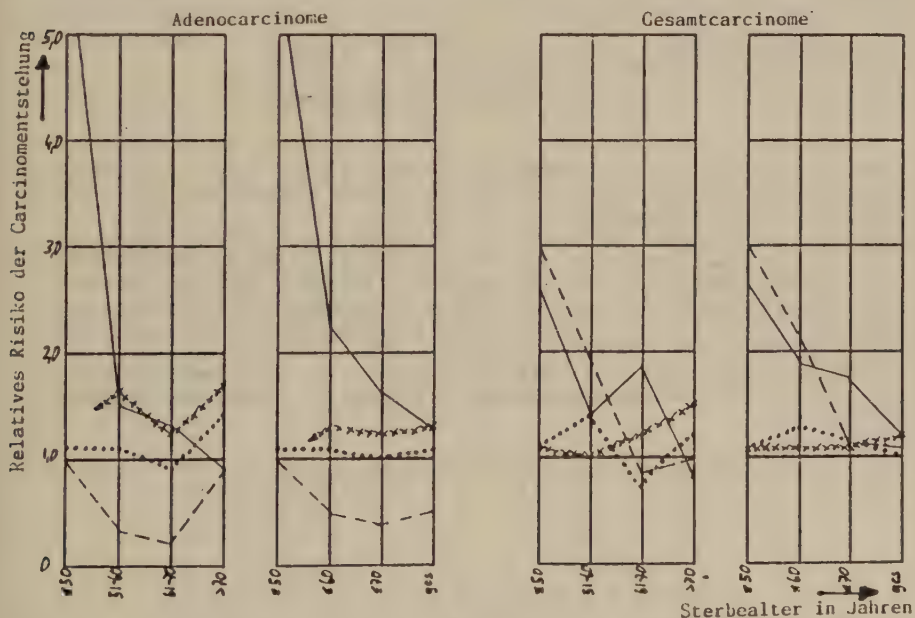


Abb 8 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-I-E-O) nach Cholelithiasis

— Dickdarm - - - Mamma v x x Endometrium Ovar

Gemäß Abb. 7 fanden sich bis auf zwei negative Korrelationen zwischen Cholezystitis und Ovarialcarcinom für die Altersgruppe der Gesamtpatientinnen (rR 0,1; Konf.I (0,12; 0,68)) und der Patientinnen unter 70 J. (rR 0,1; Konf.I (0,01; 0,80)) keine weiteren signifikanten Zusammenhänge. Keine wesentlichen Unterschiede fanden sich zwischen den Kurven der in Altersgruppen eingeteilten (<50, 51-60, 61-70, >70) und der kumulativen Altersverteilung (<50, <60, <70, ges) sowie den Kurven mit Adenocarcinomen und denen mit Adeno- und undifferenzierten Carcinomen (Gesamtcarcinome). Geringe Unterschiede zwischen letzteren waren bedingt durch Carcinomrisiko-Extrema aufgrund zu geringer Patientinnenfallzahl pro Untergruppe (selektiver Fehler). Ein rR unter 1 (1,0 = statistisches Normalrisiko) war durchwegs nur bei Cholecystitis feststellbar. Eine Risikoerhöhung für Carcinome (rR größer 1) war bei Cholezystektomie, Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis feststellbar. Siehe Tab. 6.

Tab. 6: Relatives Risiko einer Carcinomentstehung nach Carcinomart, Gallenblasenbefund und Alter

Galle: Cholezystekt. I				Schrumpfgalle I				Cholelithias. I				Cholecystitis I			
Alter(J): <50 50-70 >70				<50 50-70 >70				<50 50-70 >70				<50 50-70 >70			
ges Ca:				I	I				I	I					
Dickd.	+	--	-	I	+	++	-	I	++	+	-	I	-	+	-
Mamma	-	+	-	I	*****			I	+	-	+/-	I	*****		
Endom.	+	-	-	I	-	+		I	+	+	++	I	-		+/-
Ovar	+	-	-	I	*****			I	+	-	+	I	-	-	-
Ad-Ca falls abweichend:				I	I				I	I					
Dickd.				I				I				I	-	-	-
Mamma	+	+	+	I				I				I			

rR einer Carcinomentstehung: ++ = sehr hoch + = hoch
 -- = sehr niedrig - = niedrig
 ***** = nicht auswertbar

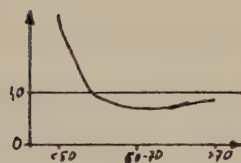
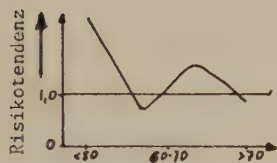
Da für Schrumpfgallenblase und Cholecystitis mehrere Daten aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht auswertbar sind, gelten folgende Aussagen nur für Cholelithiasis und Cholezystektomie.

Auffallend ist das erhöhte Carcinomrisiko für Patientinnen unter 50 Jahre mit Ausnahme des Mammacarcinomrisikos für Cholezystektomierte und des Endometriumcarcinomrisikos für Cholelithiasispatientinnen. Weiterhin fällt mit Ausnahme des Dickdarmcarcinomrisikos ein hohes Carcinomrisiko über dem statistischen Normalrisiko von 1,0 für über 70jährige Cholelithiasispatientinnen auf. Ein erhöhtes Carcinomrisiko für 60-70jährige fand sich beim Dickdarmcarcinom für Cholelithiasispatientinnen und beim Mammacarcinom für Cholezystektomierte. Dabei verliefen die Carcinom-Risikokurven in folgender, schematischer Tendenz: siehe Abb. 9.

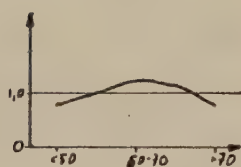
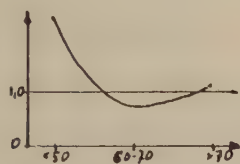
Cholelithiasis

Cholecystektomie

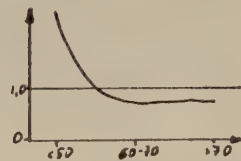
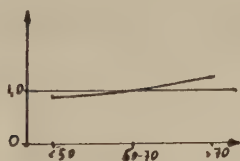
Dickdarmcarc.



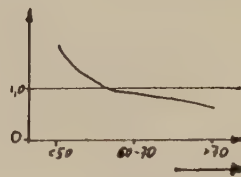
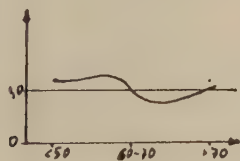
Mammacarcinom



Endometriumcarc.



Ovarialcarcinom



Sterbealter

1,0 = Normalrisiko

Abb 9 : Altersabhängige Risikotendenz der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Gallenblasenerkrankung

3.2.3 Zusammenfassung untersuchter Untergruppen der Gallenwegserkrankungen

Um ein statistisch verwertbares Ergebniss zu erhalten und den selektiven Fehler zu verringern, mußten die einzelnen Untersuchungsgruppen vergrößert werden. So wurden folgende Gruppen gebildet:

Cholecystektomie und Schrumpfgallenblase (Ekt/Sch);
Cholecystektomie, Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis (Ekt/Sch/Lit);
Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis (Sch/Lit);
Cholecystektomie und Cholelithiasis (Ekt/Lit);
Gallenblasenerkrankungen allgemein (Ekt/Sch/Lit/Itis = GE).

Bei der Gruppe GE pendelte sich das rR, ein Carcinom zu entwickeln, um den Wert 1,0 ein (Minimum 0,3, Maximum 2,0) und erreichte keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe (Ausnahme: Ovarialcarcinom-Gesamtpatientinnen rR 0,6; Konf.I (0,41; 0,96)). Deshalb wurde auf die graphische Darstellung dieser Ergebnisse verzichtet. Alle anderen Kurven folgen in Abb. 10 bis 13.

Ein signifikanter Risikoabfall für die Bildung eines Mammacarcinoms ergab sich für die Gruppe Ekt/Sch/Lit für Patientinnen im Alter von 60 bis 70 Jahren (rR 0,3; Konf.I (0,13; 0,75)). Das Dickdarmcarcinomrisiko war signifikant erhöht für Patientinnen mit Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis (Sch/Lit) im Alter von 60 bis 70 Jahren (rR 2,6; Konf.I (1,01; 6,43)) und unter 70 Jahren (rR 2,0; Konf.I (1,04; 8,82)). Weitere signifikante Zusammenhänge wurden nicht beobachtet. Die Carcinomrisikokurven hatten für die bestimmten Carcinome für alle Gallenwegserkrankungen einen ähnlichen Verlauf. Die einzige Ausnahme bildete die Gruppe Ekt/Sch, die wohl eine zu geringe Patientinnenfallzahl aufwies (selektiver Fehler). Siehe Abb. 14 und 15.

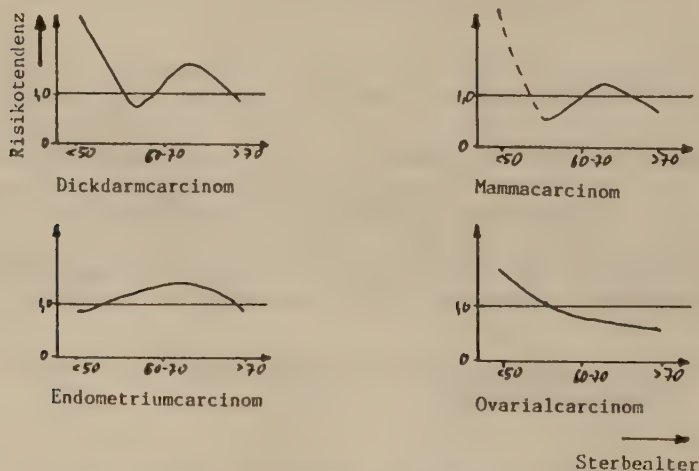


Abb 14 : Altersabhängige Risikotendenz der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Cholecystektomie und Schrumpfgallenblase

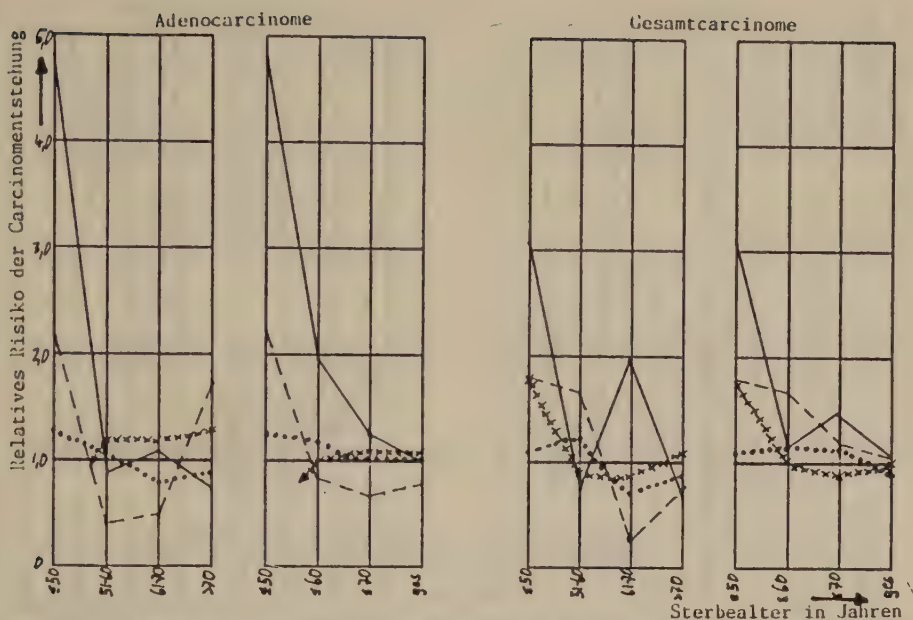


Abb 10 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Cholecystektomie, Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis

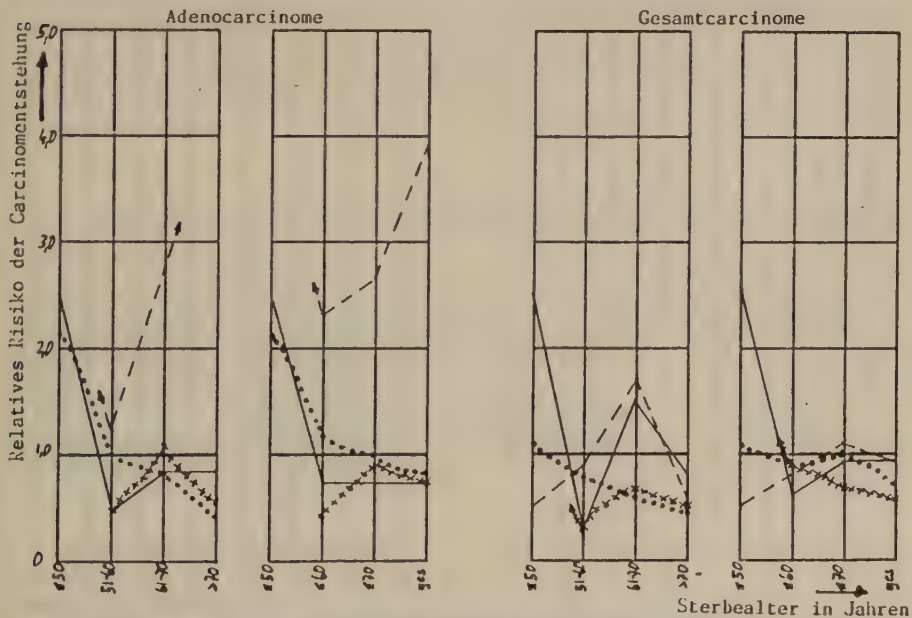


Abb 11 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-N-E-O) nach Cholecystektomie und Schrumpfgallenblase

—●— Dickdarm - - - Pankreas Endometrium Ovar

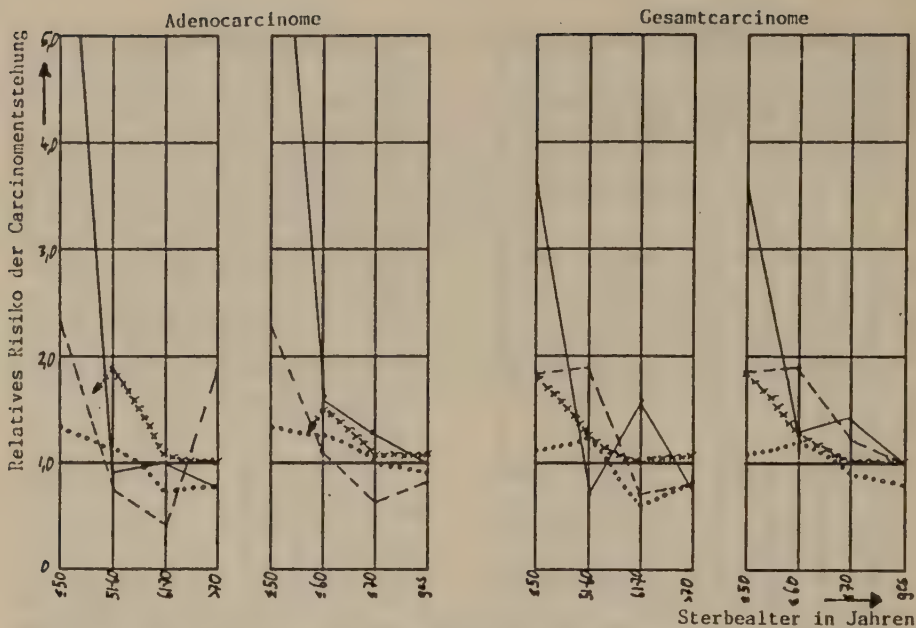


Abb 12 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-N-E-O) nach Cholecystektomie und Cholelithiasis

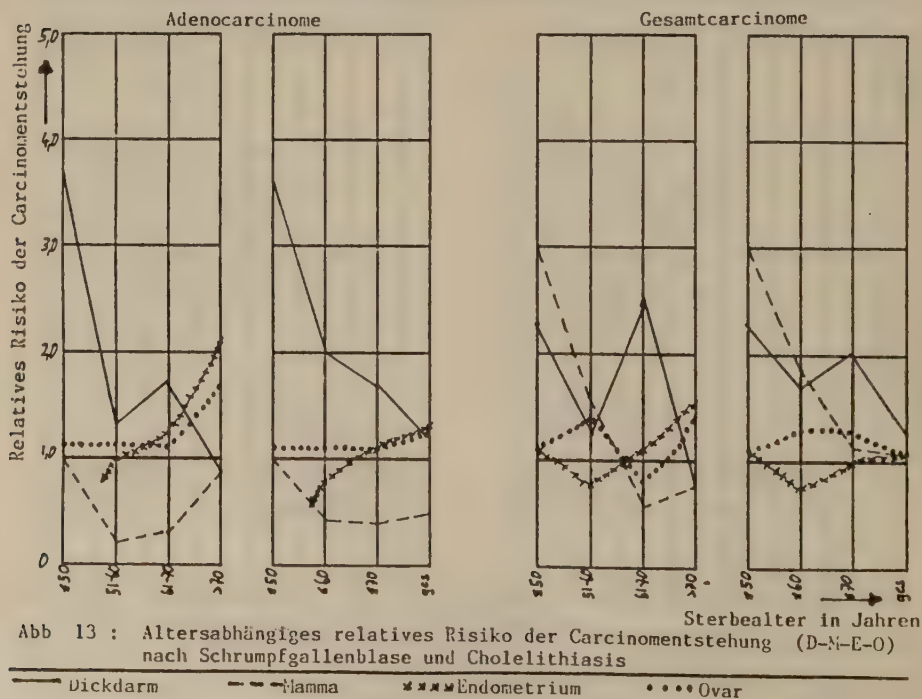


Abb 13 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-N-E-O) nach Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis

— Dickdarm - - - Mamma x x x Endometrium . . . Ovar

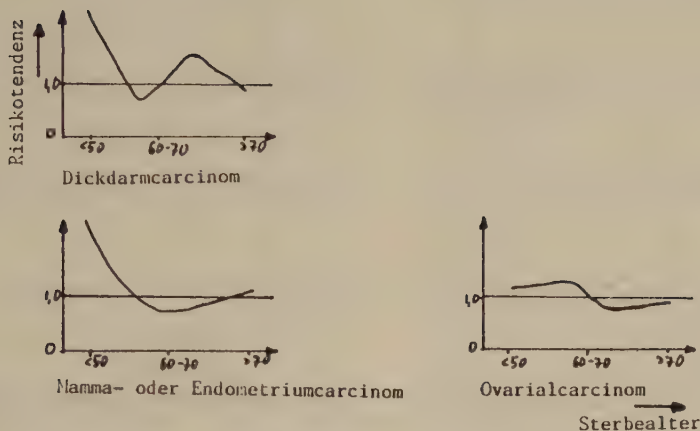


Abb 15 : Altersabhängige Risikotendenz der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Erkrankung an allen anderen Gallenkombinationen

Bis auf die Kurven von Patientinnen mit Ekt/Sch für das Mammacarcinomrisiko zeigten alle Carcinomrisikokurven für alle Gallenblasenerkrankungen einen Risikoanstieg für Patientinnen unter 50-Jahren. Dabei war diese Tendenz beim Dickdarmcarcinom am ausgeprägtesten (rR um 2,5-7,7) und für das Ovarialcarcinom kaum mehr nachweisbar (rR um 1,0). Ein weiterer Carcinomrisikoanstieg für Patientinnen zwischen 60-70 Jahren war zu verzeichnen für das Dickdarmcarcinom bei allen Gallenwegserkrankungen und für das Mamma- und Endometriumcarcinom nur für Patientinnen mit Ekt/Sch. Weiterhin ergab sich für die restlichen Gallenblasenerkrankungsgruppen für das Mamma- und Endometriumcarcinom ein geringer Risikoanstieg für die über 70jährigen.

3.2.4 Zusammenfassung der untersuchten Untergruppen der Carcinomerkrankungen

Aufgrund des relativ parallelen Verlaufes der Carcinomrisikokurven für die einzelnen Carcinome war es möglich, diese in Carcinomgruppen zusammenzufassen, um damit den selektiven Fehler (zu geringe Fallzahlen) weiter zu verkleinern. Es ergaben sich folgende sinnvolle Carcinomgruppen:

Mamma- und Endometriumcarcinom (ME);

Dickdarm-, Mamma- und Endometriumcarcinom (DME);

Dickdarm-, Mamma-, Endometrium- und Ovarialcarcinom (DMEO).

Daraus resultierten folgende Carcinomrisikokurven für die einzelnen Gallenwegserkrankten; siehe Abb. 16 bis 19.

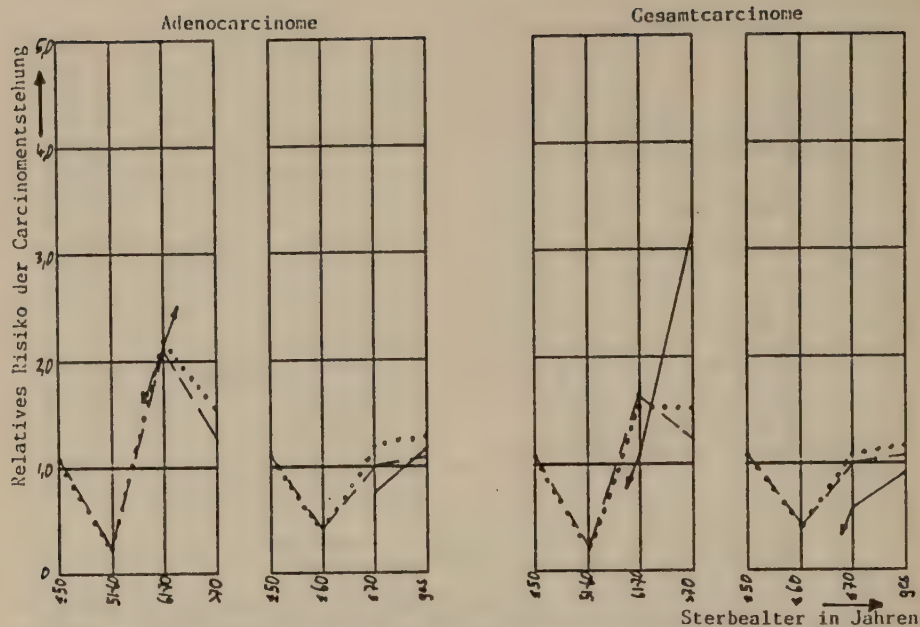


Abb 16 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (ME-DNE-DNEO) nach Schrumpfgallenblase

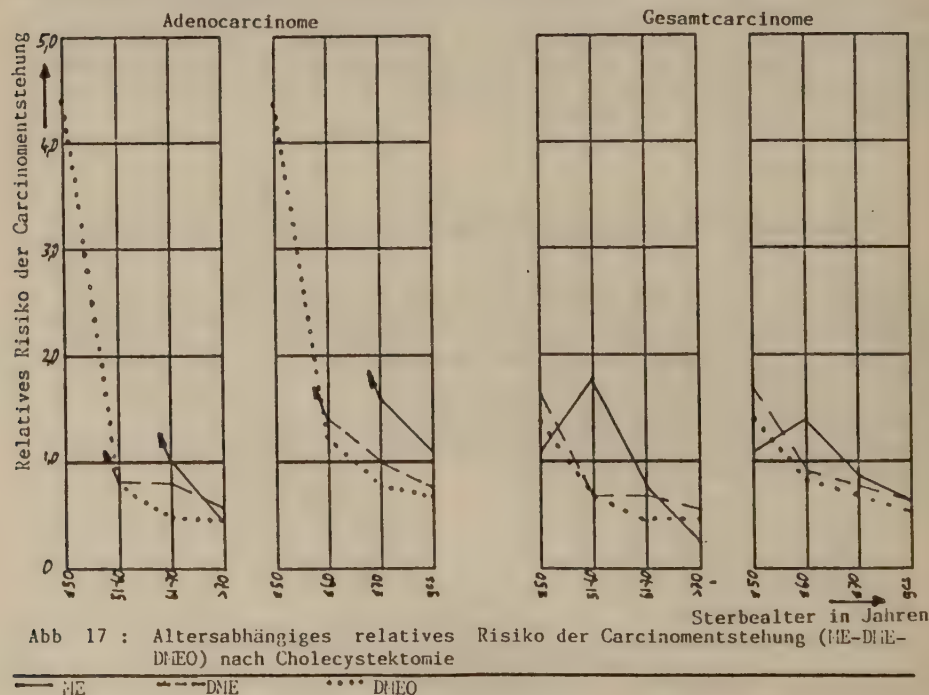


Abb 17 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (ME-DNE-DNEO) nach Cholecystektomie

— ME - - - DNE DNEO

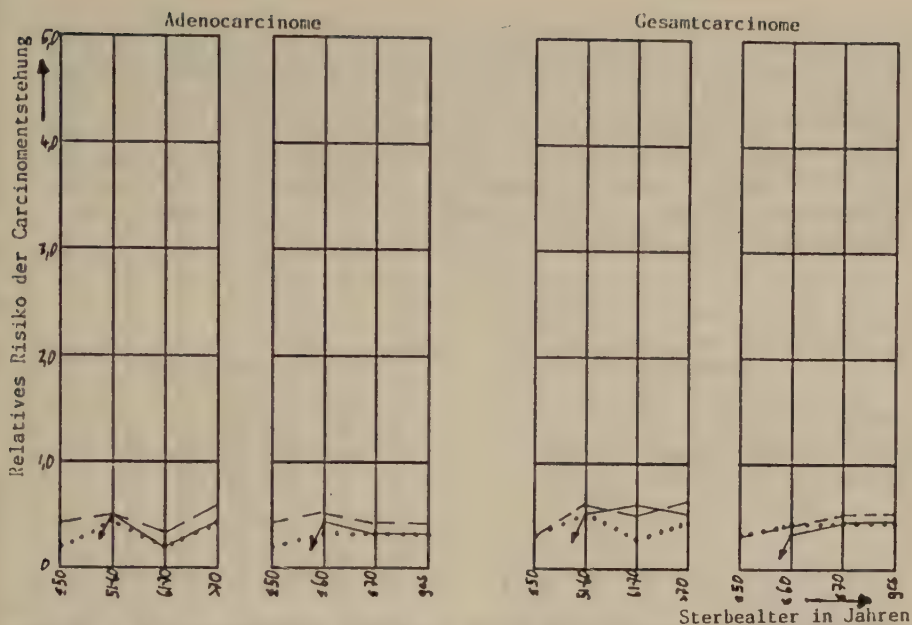


Abb 18 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (HE-DIE-DNEO) nach Cholecystitis

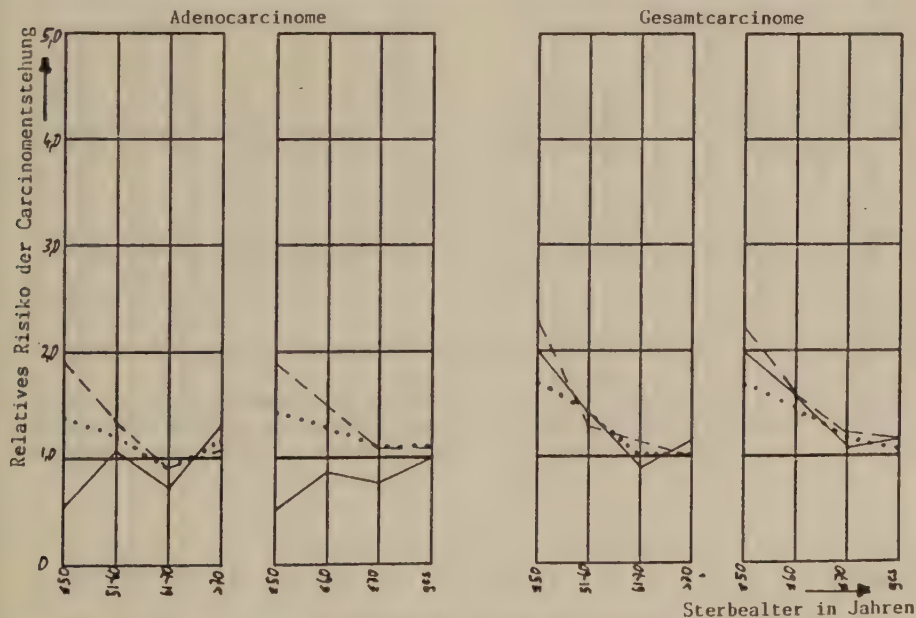


Abb 19 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (HE-DNE-DNEO) nach Cholelithiasis

— HE - - - DNE DNEO

Die Cholecystitispatientinnen hatten durchwegs ein relatives Carcinomrisiko unter 1,0, das zumeist auch signifikant war. Weitere Signifikanzen boten nur die Cholecystektomiepatientinnen mit einem rR von 0,6 für die Carcinomkombination DNEO (Konf.I (0,39; 0,92)). Es wiederholten sich auch hier die schon beschriebenen Tendenzen: ein Carcinomrisikoanstieg für Patientinnen unter 50 Jahre und über 70 Jahre (Ausnahme: Cholecystektomiepatientinnen; dort nur Erhöhung des rR für Patientinnen unter 50 J.). Zur weiteren Verkleinerung des selektiven Fehlers wurden die Gruppen der Patientinnen mit verschiedenen Gallenblasenerkrankungen auf ihr Carcinomrisiko für die verschiedenen Carcinomgruppen untersucht. Siehe Abb. 20 bis 24.

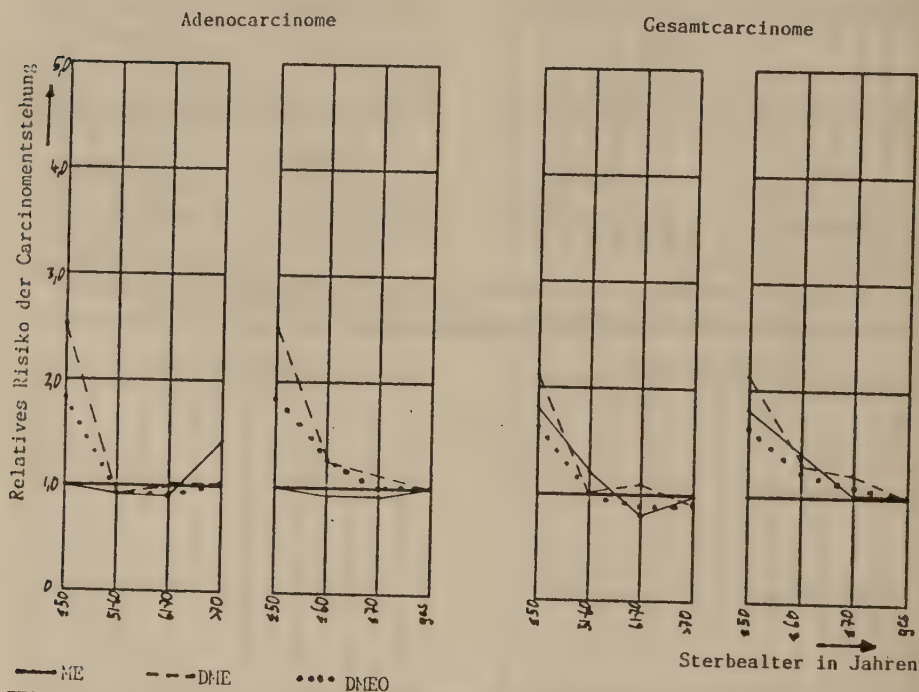


Abb 20 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (NE-DNE-DME) nach Cholecystektomie, Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis

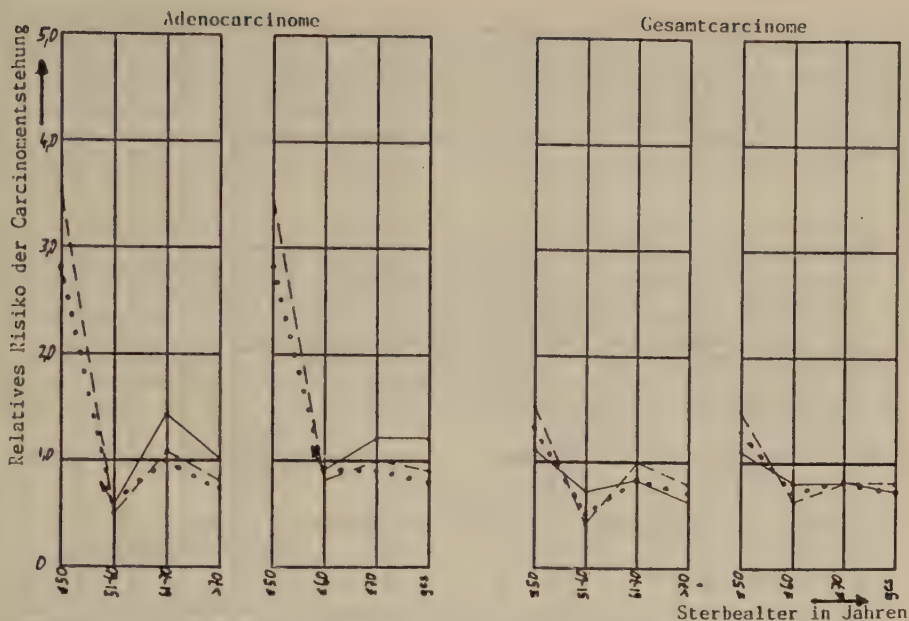


Abb 21 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (NE-DIE-DIEO) nach Cholecystektomie und Schrumpfgallenblase

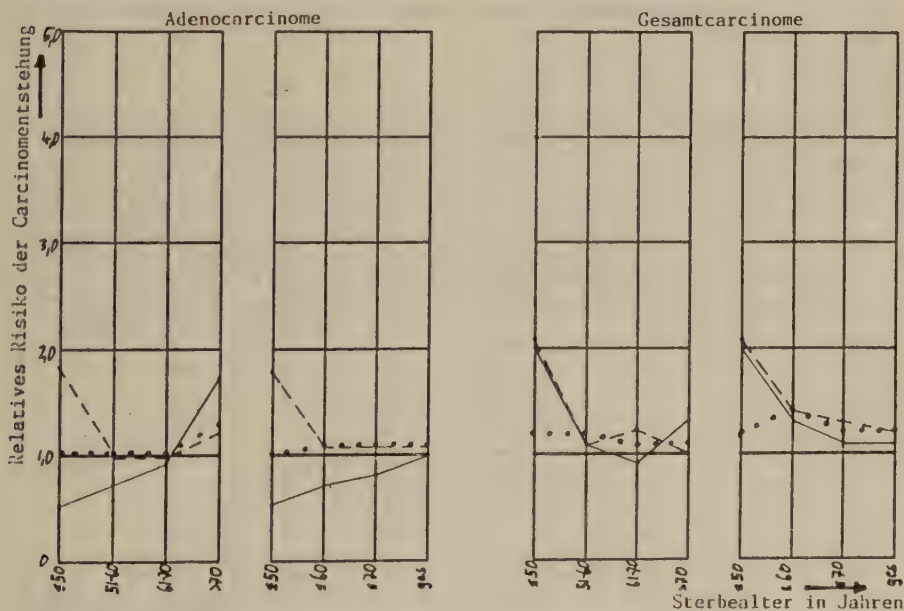


Abb 22 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (NE-DIE-DIEO) nach Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis

— NE - - - DIE DIEO

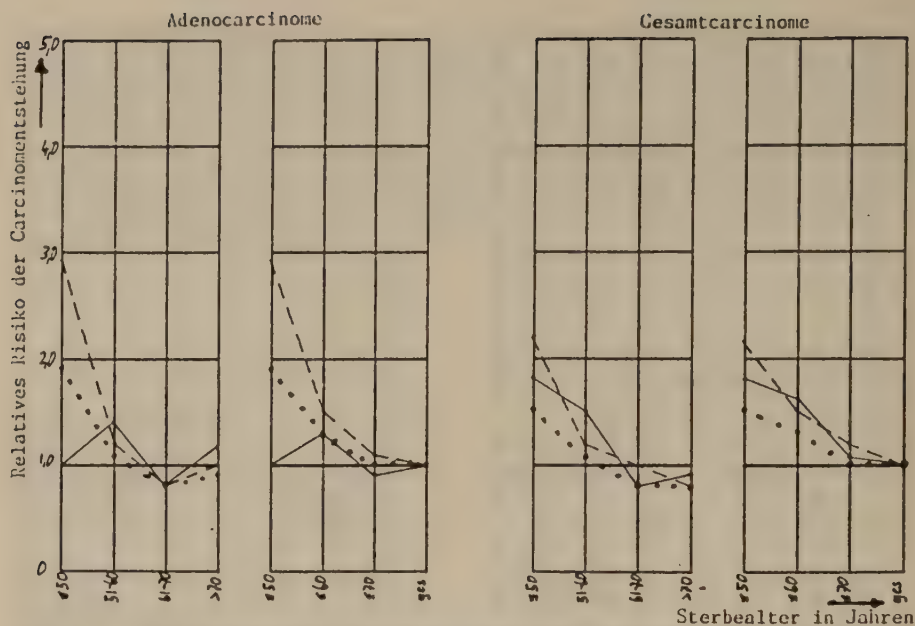


Abb 23 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (NE-DNE-DNEO) nach Cholecystektomie und Cholelithiasis

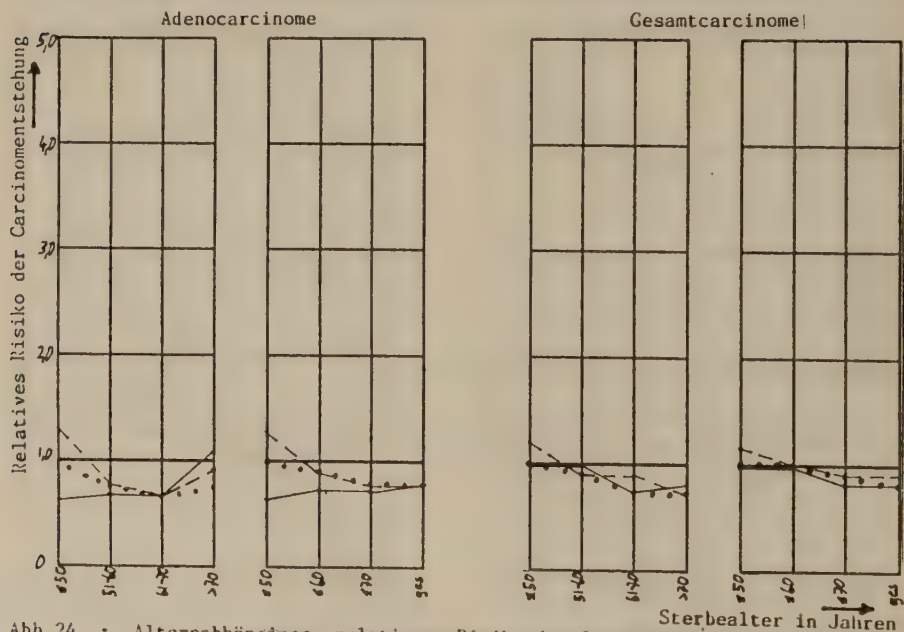


Abb 24 : Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (NE-DNE-DNEO) nach Gallenblasenerkrankung

—●— NE - - - DNE ... DNEO

Bis auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen GE und DNEO-Carcinomen mit einem rR von 0,8 traten keine weiteren Signifikanzen auf. Der Carcinomrisikoanstieg für Gallenwegserkrankte unter 50 Jahre und über 70 Jahre blieb weiterhin bestehen (Ausnahme: bei Erkrankten an Ekt/Sch war ein Anstieg des rR für Patientinnen unter 50 J. und 60 bis 70 J. zu verzeichnen). Die rR-Schwankungen für die verschiedenen Altersgruppen waren bei allen Gallenkombinationen bis auf GE recht ausgeprägt, dabei war der rR-Anstieg für Patientinnen unter 50 Jahre besonders deutlich zu vermerken.

Für Patientinnen mit GE oder Cholecystitis war für alle Altersgruppen und alle Carcinome bzw. Carcinomkombinationen das rR um bzw. unter 1,0 (=stat. Normalrisiko). Für alle Carcinome und deren Kombinationen war bei Patientinnen unter 50 Jahren, die an irgendeiner Gallenwegserkrankung litten, das rR besonders hoch (besonders das Dickdarmcarcinomrisiko, weniger das Ovarialcarcinomrisiko). Weiterhin war das Carcinomrisiko für Patientinnen über 70 Jahre mit Gallenblasenerkrankung leicht erhöht (Ausnahme: nur rR-Erhöhung für Patientinnen zwischen 60 und 70 Jahren, bei Ekt/Sch-Erkrankung für alle Carcinome /-Kombinationen und bei allen Gallenwegserkrankungen für das Dickdarmcarcinom).

3.2.5 Untersuchung der Carcinomgruppen (Dickdarm, Mamma, Uterus, Ovar) gegen das Magencarcinom

Beim Errechnen des relativen Risikos, an einem Dickdarm-, Mamma-, Endometrium-, oder Ovarialcarcinom gegenüber dem Magencarcinom als Kontrollcarcinom zu erkranken, ergab sich für Gallenwegserkrankte folgende Abb. 25.

Durchgezogene horizontale Linie bei 1: Erkrankungsrisiko eines Magencarcinoms ist gleich dem Erkrankungsrisiko eines der anderen Carcinome ($rR=1$)

Die Cholecystektomie-, Cholecystitis- und Ekt/Sch-Patientinnen haben durchwegs ein rR unter oder gleich 1,0: also finden sich bei ihnen mehr Magencarcinome als Colon-, Mamma-, Endometrium- und Ovarialcarcinome (Ausnahme: rR für Dickdarmcarcinompatientinnen mit Ekt/Sch ist 1,5). Für die restlichen Gallenblasenerkrankungen (Sch; Lit; Sch/Lit; Ekt/Lit; Ekt/Sch/Lit; GE) war das rR, ein Carcinom zu bekommen, größer oder gleich 1,0: also finden sich hier mehr Colon-, Mamma-, Endometrium- und Ovarialcarcinome als Magencarcinome (Ausnahme: rR für das Mammacarcinom war bei Schrumpfgallenblasenpatientinnen nur 0,7; rR für das Ovarialcarcinom war nur für Schrumpfgallenblasenpatientinnen größer als 1,0, sonst immer unter 1,0).

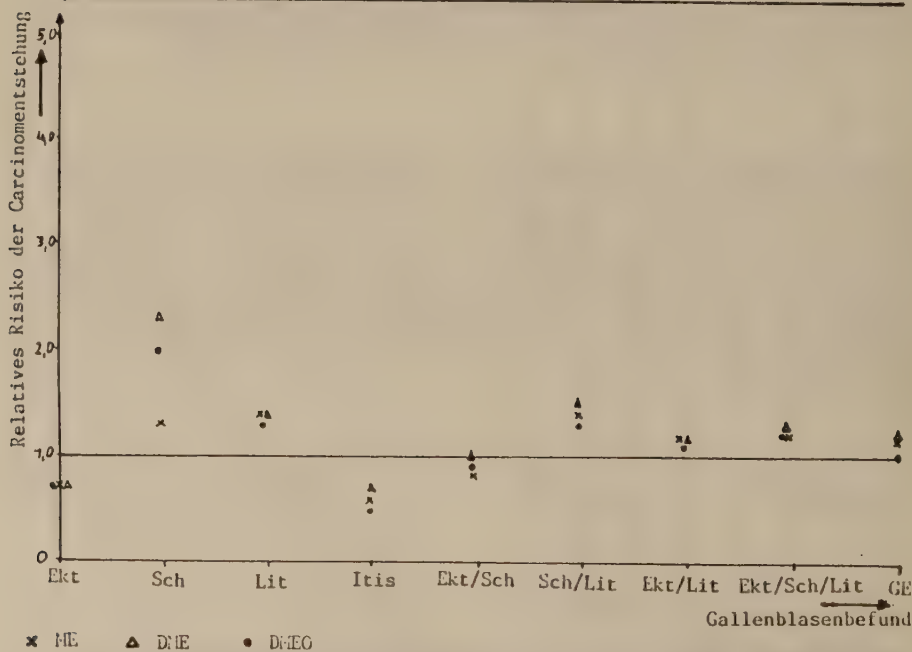
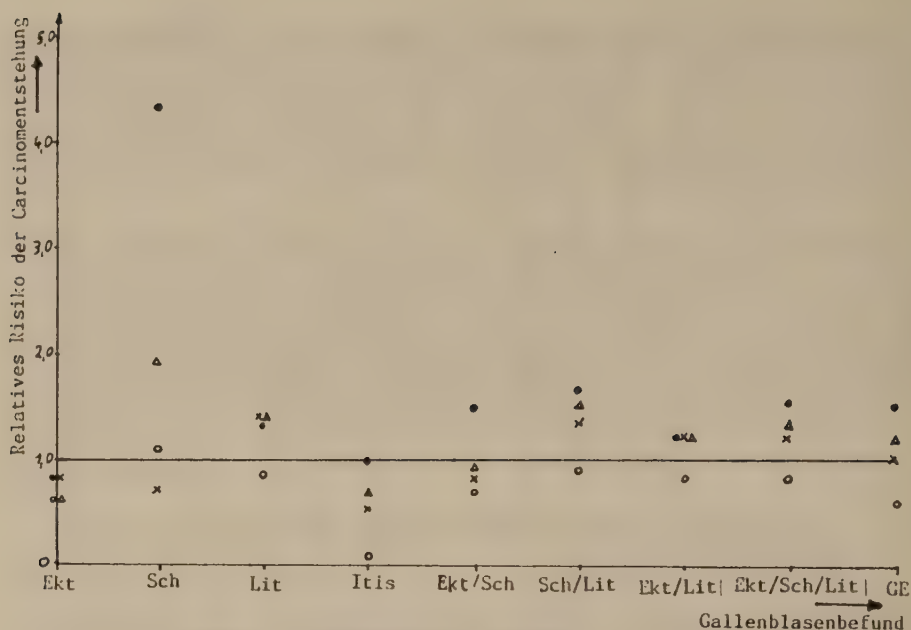


Abb 25 : Relatives Risiko der Carcinomentstehung D-M-E-O gegen das Magencarcinom in Bezug auf Gallenblasenerkrankungen

3.2.6 Mehrfachtumore bei ein und derselben Person

In den Sektionsprotokollen traten Mehrfachtumore bei der gleichen Person bei folgenden Carcinomen auf (siehe Tab. 7)

Tab. 7: Tumorkombinationen bei der gleichen Person

Carcinom (Patientenzahl)		Fallzahl	erwartete Fallzahl ***	
Carcinom I	Carcinom II		C II nach C I	C I nach C II
Colon (171)	Mamma (164)	4	1,73	0,55
	Endom. (184)	4	0,76	0,62
	Magen (170)	4	0,37	0,57
Mamma (164)	Endom. (184)*	6	0,73	1,86
	Ovar (203)	7	0,31	2,05
	Magen (170)*	4	0,36	1,72
Endom. (184)	Magen (170)*	2	0,40	0,76
Cervix (Plattenep.)	Colon (171)	4		0,76
	Mamma (164)	2		0,73
	Endom. (184)	5		0,82
	Magen (170)	3		0,76

* enthält einen Fall Mamma-, Endometrium- und Magencarcinom bei der gleichen Person

*** laut Saarländischem Krebsregister (74) treten pro Jahr 867,3 bösartige Neubildungen bei 100.000 Patienten auf, davon bei den weiblichen Patienten 67,0 Dickdarmcarcinome, 202,3 Mammacarcinome, 88,9 Endometriumcarcinome, 43,8 Magencarcinome und 37,4 Ovarialcarcinome. Damit errechnet sich bei einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebenszeit für die 171 Dickdarmcarcinompatientinnen ein Auftreten von 1,73 zusätzlichen Mammacarcinomen ($171 \cdot 5 \cdot 202,3/100.000 = 1,73$).

Die erwarteten Carcinomraten lagen weit unter den wirklich gefundenen Carcinomraten, sodaß davon ausgegangen werden muß, daß bei den untersuchten Carcinomen gehäuft Mehrfachtumore auftreten. Als weitere Untermauerung dieses Befundes sei hier noch auf die Ergebnisse des Natl. Cancer Cent. of Japan (89) hingewiesen, die bei 5.456 Autopsiefällen 5,2 % Mehrfachtumore fanden. Auch hier lagen unsere gefundenen Mehrfachtumore weit darüber (Ausnahme: beim Ovarialcarcinom fanden sich nur 3,4 % Mehrfachtumore). Siehe Tab. 8.

Tab. 8: Prozentualer Anteil von Mehrfachtumoren bei den untersuchten Carcinomen

Carcinom I	Carcinom II	%
Colon (171)	4 Mamma + 4 Endom. + 4 Magen + 4 Cervix	=9,4 %
Mamma (164)	4 Colon + 6 Endom. + 7 Ovar + 4 Magen + 2 Cervix	=14,6 %
Endom. (184)	4 Colon + 6 Mamma + 2 Magen + 5 Cervix	=9,2 %
Ovar (203)	7 Mamma	=3,4 %
Magen (170)	4 Colon + 4 Mamma + 2 Endom. + 3 Cervix	=7,6 %

3.2.7 Cholelithiasis- und Carcinomerkrankungsgipfel

Beim Vergleich der altersverteilten Carcinommorbidität bei Gallenblasenerkrankung (eigene Untersuchung) mit der statistischen Carcinominzidenz (80) ergab sich für alle Altersklassen die Tendenz, bei bestehender Gallenwegserkrankung ein Carcinom 10 Jahre eher zu bekommen: siehe Abb. 26.

Auch bei der Betrachtung der altersverteilten Cholelithiasiserkrankung litten die Carcinompatientinnen in jüngeren Jahren an Gallensteinen als die Kontrollpatientinnen: siehe Abb. 27.

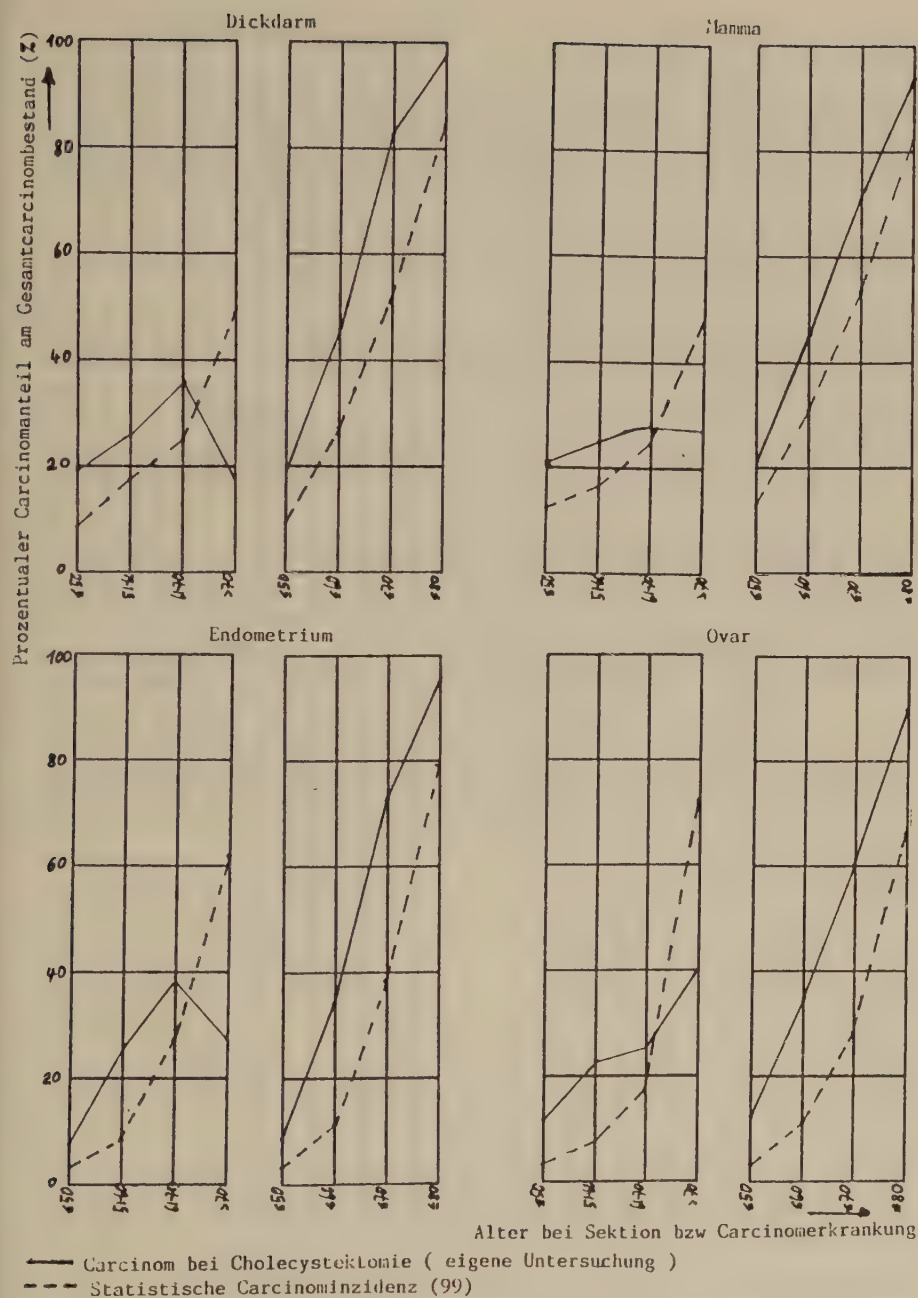


Abb 26 : Altersabhängiger, prozentualer Anteil der Carcinome nach Cholecystektomie am Gesamtcarcinombestand

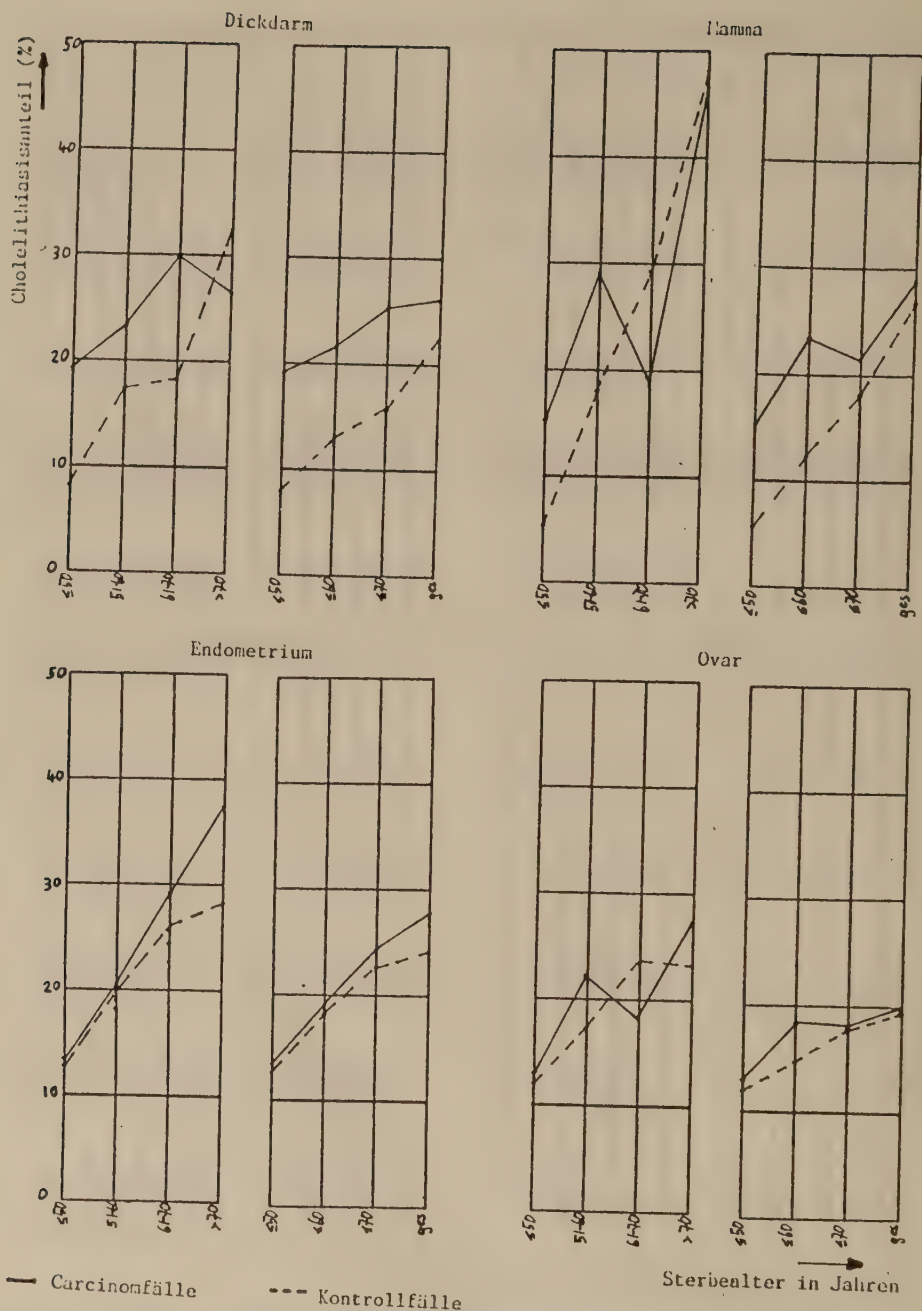


Abb 27 : Altersabhängige, prozentuale Cholelithiasiserkrankung bei den Carcinompatientinnen

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

In einer retrospektiven, autopsischen Studie wurde die Frage einer positiven Korrelation zwischen Gallenwegserkrankungen und Dickdarm-, Mamma-, Endometrium- und Ovarialcarcinom geprüft. Dabei wurden 722 Carcinompatientinnen mit 722 gleichaltrigen ($\pm$ 5 Jahre) Kontrollpatientinnen ohne Carcinom bzw. 170 Magencarcinompatientinnen auf ihren Gallenwegsbe fund hin verglichen.

Wie sich zeigte, gab es bei den untersuchten Carcinomen gehäuft Mehrfach tumore bei der gleichen Person (zwischen 4,4 und 16,5 % bei einer erwarteten Häufigkeit von 5,2 %). Dies läßt auf ätiologisch ähnliche Einflüsse schließen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gallenblasenerkrankungen und den untersuchten Carcinomen konnte nicht gefunden werden (Ausnahme: einzelne signifikante Extremwerte). Es traten aber bei den verschiedenen Gallenwegserkrankungen für die untersuchten Carcinome ähnliche Risikotendenzkurven in Abhängigkeit vom Patientenalter auf, sodaß eine Korrelation zwischen beiden Erkrankungsgruppen doch für wahrscheinlich gehalten werden muß. So war das relative Risiko, an einem der oben aufgeführten Carcinome zu erkranken, für Patientinnen mit Cholecystitis oder allgemein Gallenblasenerkrankungen für alle Altersgruppen um bzw. unter 1,0 (= stat. Normalrisiko). Für alle anderen Gallenblasenveränderungen wie Cholecystektomie, Schrumpfgallenblase oder Cholelithiasis, und deren Kombinationen war das Carcinomrisiko besonders hoch für Patientinnen unter 50 Jahre (besonders das Dickdarmcarcinomrisiko, weniger das Ovarialcarcinomrisiko). Weiterhin war das Carcinomrisiko für Patientinnen über 70 Jahre mit Gallenwegserkrankungen erhöht (Ausnahme: nur rR-Erhöhung für Patientinnen zwischen 60 und 70 Jahren bei Zustand nach Cholecystektomie bzw. Schrumpfgallenblase für alle Carcinome und für Patientinnen mit irgendeiner Gallenblasenerkrankung für das Dickdarmcarcinom).

Weiterhin stellte sich heraus, daß der Cholelithiasisaltersgipfel bei den Carcinompatientinnen 10 Jahre eher erreicht wurde als bei der Normalbevölkerung. Der Carcinomaltersgipfel bei den Cholelithiasispatientinnen wurde in gleicher Weise 10 Jahre eher erreicht. Der Grund für kleinere Abweichungen vom vorhin Beschriebenen wird im folgenden Kapitel erläutert.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gallenblasenleiden und dem Colon-, Mamma-, Endometrium- und Ovarialcarcinom konnte nicht gefunden werden, da der Stichprobenumfang (Fallzahl) offensichtlich zu gering war, um zufällige Selektion unbekannter Stoffwechselvorgänge auszuschließen. Hierzu ein Vergleich zweier Studien am gleichen Patientengut der Autopsiefälle des Pathologischen Institutes München: siehe Abb. 28.

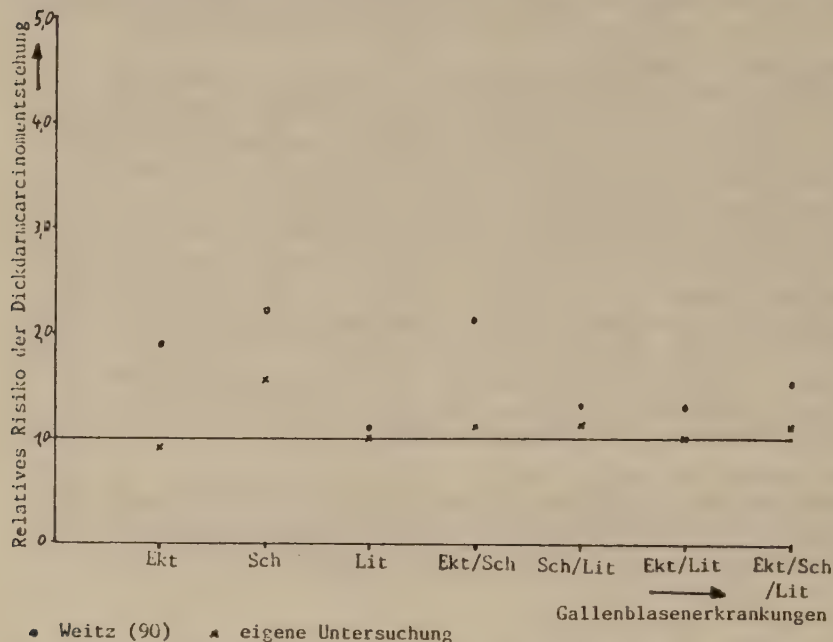


Abb 28: Vergleich der Untersuchungen von Weitz (90) mit den eigenen Untersuchungen am gleichen Patientengut mit unterschiedlichen Kontrollgruppen

Es wurden in der Arbeit von Weitz (90) dieselben Dickdarmcarcinomfälle der Jahre 1965 bis 1978 auf ihren Gallenwegsbefund hin untersucht wie in dieser Arbeit. Trotz des gleichen Auswahlprinzips für die Kontrollgruppe deckte sich die Kontrollgruppe der beiden Arbeiten nicht, da in der vorliegenden Arbeit die Untersuchungsgruppe um die Mamma-, Uterus- und Ovarialcarcinome erweitert wurde. Das relative Risiko, ein Carcinom aufgrund eines Gallenblasenleidens zu entwickeln, war in der Arbeit von Weitz grundsätzlich höher, für Cholecystektomie und für Schrumpfgallenblase sogar erheblich höher als in der hier vorliegenden Studie. Nur bei Weitz fanden sich signifikante Unterschiede.

Eine weitere Fehlerquelle bildet die **L a t e n z z e i t** (26, 44, 80) zwischen Gallenblasenerkrankung und Tumorentstehung. Sie konnte nicht berücksichtigt werden, da der Beginn der Gallenblasenerkrankung unbekannt blieb. Die Latenzzeit wird in der Literatur mit ungefähr 10 Jahren angegeben (34). Bei einer klinischen Studie wurden bei Dickdarmcarcinompatienten mit einer vorbestehenden Gallenwegserkrankung im Zeitraum von 1 bis 10 Jahren nach Diagnosestellung der Gallenblasenerkrankung 6,2 % Carcinome und im Zeitraum von 10 bis 54 Jahren 11,6 % Carcinome gefunden (60). Der erste Zeitabschnitt fällt mit der Latenzzeit zusammen und schon induzierte, aber noch nicht entwickelte Tumore führen zu einem falsch negativen Ergebnis. In der vorliegenden Arbeit fällt die Latenzzeit wohl mit dem Carcinomrisikoabfall der unter 60jährigen Patienten zusammen, da die Cholelithiasisinzidenz ihren Altersgipfel erst im siebten Lebensjahrzehnt (43, 44) erreicht und die dadurch induzierten Tumore bei einer durchschnittlichen Latenz von 10 Jahren ihren Altersgipfel erst im achten Lebensjahrzehnt erreichen würden. Tatsächlich findet sich der statistische Altersgipfel der Carcinominzidenz auch bei den 65-75jährigen (80).

Die Aussagekraft eines Befundes in dieser Altersklasse ist aber durch die hier auftretende **M u l t i m o r b i d i t ä t** abgeschwächt, insbesondere da wegen der positiven Korrelation zwischen Angina pectoris (besonders zahlreich in der Vergleichsgruppe) und Gallenblasenerkrankungen (17, 58) ein falsch negativer Fehler entsteht.

Besonders im Hinblick auf die Latenzzeit und den natürlichen Altersgipfel (60 bis 75 Jahre) der beiden untersuchten Erkrankungsgruppen erstaunte der Carcinomrisikoanstieg für die unter 50jährigen. Hier könnte die komplizierte **m e t a b o l i s c h e W e c h s e l w i r k u n g** zwischen den sekundären Gallensäuren und anderen Tumorpromotoren, insbesondere den Östrogenen, eine Rolle spielen. So beeinflussen sich in der Synthese Cholesterin, sekundäre Gallensäuren und Östrogene gegenseitig positiv (4, 10, 12, 13, 14, 20, 26, 35, 45, 46, 47, 56, 62, 81, 83). Weiterhin besteht zwischen obengenannten Faktoren, anaerober Darmbakterienflora und zu langer Stuhlverweildauer (Verdauung) eine positive Wechselwirkung (12, 35, 37, 71, 97, 100). Diese Wechselwirkungen werden durch die "westliche", fettreiche und faserarme Ernährung gefördert (6, 7, 10, 12, 17, 20, 30, 32, 35, 37, 62, 63, 71, 97, 99, 100). Siehe Abb. 29.

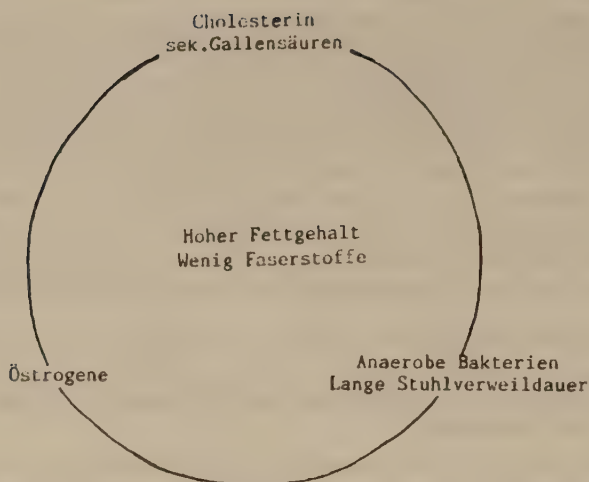


Abb 29 : Wechselwirkung einiger wesentlicher Faktoren für die Carcinomentstehung in Colon, Mamma und Endometrium

Auch zeigte sich eine positive Korrelation zwischen anaerober Bakterienflora und Galle- (55), Magen- (55), Mamma- (12, 35) und Dickdarmcarcinomen (16, 17, 31, 32, 35, 36, 38, 39, 71, 73, 82, 97, 99, 100), wahrscheinlich durch ihre Beteiligung an der Carcinogensynthese im Darm. Weiterhin ergab sich eine positive Korrelation zwischen langer Stuhlverweildauer und Dickdarmcarcinomen (16, 31, 32, 36, 40, 71), wahrscheinlich auf dem Wege einer verlängerten Stoffsynthese-, Resorptions- und Kontaktzeit. Auch zwischen "westlicher" Ernährung und Dickdarm-, Mamma-, Endometrium- und Ovarialcarcinomen (7, 11, 12, 16, 17, 19, 27, 28, 32, 35, 36, 38, 50, 59, 62, 68, 71, 73, 96, 97, 99, 100, 101) fand sich eine positive Korrelation. Dies fehlte bei "westlicher" Ernährung für das Magencarcinom (1, 7). Bei Östrogenen wurden einerseits positive Korrelationen zum Colon- (22, 31, 35, 49, 56, 62 (nur teilweise), 64, 71, 73) und Endometriumcarcinom (7, 12, 59) gefunden, andererseits widersprüchliche Studienergebnisse für das Ovarial- (positiv: 12; negativ: 19) und das Mammacarcinom (positiv: 7, 12, 35, 42, 77; negativ: 2, 8, 13, 14, 34, 42, 71, 75, 87, 101). Durch diese erhebliche gegenseitige Beeinflussung der einzelnen an der Carcinomentstehung beteiligten Parameter ist eine isolierte Parameteruntersuchung (Galle) durch die übrigen Störparameter sehr erschwert. Trotzdem ergab sich für die Patientinnen unter 50 Jahren ein besonders hohes Risiko, das die Vermutung zuläßt, daß besonders die Gallenwegserkrankung in jungen Jahren mit einem großen Carcinomrisiko behaftet ist.

Epidemiologische Studien der letzten Jahre lassen Parallelen zwischen Dickdarm-, Mamma-, Endometrium- und Ovarialcarcinom erkennen. Die steigende Inzidenz dieser Carcinome in den hochindustrialisierten Ländern läßt auf einen Zusammenhang mit der fettreicheren und ballaststoffärmeren Ernährung und den sie begleitend zunehmenden Gallenwegserkrankungen schließen.

In einer retrospektiven, autoptischen Studie wurde die Frage einer positiven Korrelation zwischen Gallenblasenerkrankungen und Dickdarm-, Mamma-, Endometrium- und Ovarialcarcinom geprüft. Dabei wurden 722 Carcinompatientinnen mit 722 gleichaltrigen (+/- 5 Jahre) Kontrollpatientinnen ohne Carcinom bzw. 170 Magencarcinompatientinnen auf ihren Gallenwegsbefund hin verglichen.

Wie sich zeigte, gab es bei den untersuchten Carcinomen gehäuft Mehrfachtumore bei der gleichen Person (zwischen 4,4 und 16,5 % bei einer erwarteten Häufigkeit von 5,2 %). Dies läßt auf ätiologisch ähnliche Einflüsse schließen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gallenblasenerkrankungen und den untersuchten Carcinomen konnte nicht gefunden werden (Ausnahme: einzelne signifikante Extremwerte). Es traten aber bei den verschiedenen Gallenblasenerkrankungen für die untersuchten Carcinome ähnliche Risikotendenzkurven in Abhängigkeit vom Patientenalter auf, sodaß eine Korrelation zwischen beiden Erkrankungsgruppen doch für wahrscheinlich gehalten werden muß. So war das relative Risiko, an einem der oben angeführten Carcinome zu erkranken, für Patientinnen mit Cholecystitis oder allgemein Gallenwegserkrankungen für alle Altersgruppen um bzw. unter 1,0 (= stat. Normalrisiko). Für alle anderen Gallenblasenveränderungen wie Cholezystektomie, Schrumpfgallenblase oder Cholelithiasis, und deren Kombinationen war das Carcinomrisiko besonders hoch für Patientinnen unter 50 Jahre (besonders das Dickdarmcarcinomrisiko, weniger das Ovarialcarcinomrisiko). Weiterhin war das Carcinomrisiko für Patientinnen über 70 Jahre mit Gallenwegserkrankungen erhöht. (Ausnahme: nur relative Risiko-Erhöhung für alle Carcinome bei Patientinnen zwischen 60 und 70 Jahren bei Zustand nach Cholezystektomie bzw. Schrumpfgallenblase und für das Dickdarmcarcinom bei Patientinnen mit irgendeiner Gallenwegserkrankung.

Das hohe Carcinomrisiko für die über 70jährigen ist damit erklärlich, daß die jüngeren Patientinnen sich noch in der "Latenzzeit" zwischen Tumorpromotion durch Gallenwegserkrankung und Tumormanifestation befinden und nur bei den über 70jährigen Tumore in höherem Prozentsatz nachweisbar sind. Die Aussagekraft eines Befundes in dieser Altersklasse ist aber durch die hier auftretende Multimorbidität abgeschwächt, da insbesondere Gallenwegserkrankungen mit der Alterserkrankung Angina pectoris (besonders zahlreich in der Vergleichsgruppe) positiv korreliert sind und dadurch ein falsch negativer Fehler entsteht. Besonders im Hinblick auf die Latenzzeit und den natürlichen Altersgipfel der beiden untersuchten Erkrankungen (60 bis 75 Jahre) erstaunte der Carcinomrisikoanstieg für die unter 50jährigen. Da bei diesen Frauen der Östrogeneffekt noch vorhanden ist, kommt hier wohl dem circulus vitiosus eine gewisse Bedeutung zu, der, durch fettreiche Ernährung an verschiedenen Stellen angetrieben, die Östrogensynthese, Gallensäurensynthese, Bildung anaerober Bakterienflora und Umwandlung primärer in sekundäre Gallensäuren steigert. Durch die metabolische Beeinflussung der einzelnen, an der Carcinomentstehung beteiligten Parameter, ist eine isolierte Parameteruntersuchung (Galle) durch die übrigen Störparameter sehr erschwert. Trotzdem ergab sich für diese jungen Patientinnen ein besonders hohes Risiko, das die Vermutung zuläßt, daß besonders die Gallenwegserkrankung in jungen Jahren mit großem Carcinomrisiko behaftet ist.

Weiterhin stellte sich heraus, daß der Cholelithiasisaltersgipfel bei den Carcinompatientinnen 10 Jahre eher erreicht wurde als bei der Normalbevölkerung. In gleicher Weise wird auch der Carcinomaltersgipfel bei den Cholelithiasispatientinnen 10 Jahre eher erreicht.

6.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen:

- (1) Modifiziert nach Hill (37), Aromatisation der Gallensäuren mit Hilfe von menschlichen Darmbakterien
- (2) Modifiziert nach Karlson (47), Enterohepatischer Kreislauf
- (3) Carcinom- und Kontrollfälle und deren prozentuale Gallenblasenerkrankungen
- (4) Carcinomfälle und deren prozentuale Gallenblasenerkrankungen
- (5) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Schrumpfgallenblase (Dickdarm - Mamma - Endometrium - Ovar)
- (6) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Cholecystektomie
- (7) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Cholecystitis
- (8) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Cholelithiasis
- (9) Altersabhängige Risikotendenz der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Gallenblasenerkrankung
- (10) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Cholecystektomie, Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis
- (11) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Cholecystektomie und Schrumpfgallenblase
- (12) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Cholecystektomie und Cholelithiasis
- (13) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis
- (14) Altersabhängige Risikotendenz der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Cholecystektomie und Schrumpfgallenblase
- (15) Altersabhängige Risikotendenz der Carcinomentstehung (D-M-E-O) nach Erkrankung an allen anderen Gallenkombinationen
- (16) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (ME-DHE-DIEO) nach Schrumpfgallenblase
- (17) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (ME-DHE-DIEO) nach Cholecystektomie
- (18) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (ME-DHE-DIEO) nach Cholecystitis

- (19) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (ME-DME-DMEO) nach Cholelithiasis
- (20) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (ME-DME-DMEO) nach Cholecystektomie, Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis
- (21) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (ME-DME-DMEO) nach Cholecystektomie und Schrumpfgallenblase
- (22) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (ME-DME-DMEO) nach Schrumpfgallenblase und Cholelithiasis
- (23) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (ME-DME-DMEO) nach Cholecystektomie und Cholelithiasis
- (24) Altersabhängiges relatives Risiko der Carcinomentstehung (ME-DME-DMEO) nach Gallenblasenerkrankung
- (25) Relatives Risiko der Carcinomentstehung D-M-E-O gegen das Magencarcinom in Bezug auf Gallenblasenerkrankungen
- (26) Altersabhängiger, prozentualer Anteil der Carcinome nach Cholecystektomie am Gesamtcarcinombestand
- (27) Altersabhängige, prozentuale Cholelithiasiserkrankung bei den Carcinompatientinnen
- (28) Vergleich der Untersuchungen von Weitz (90) mit den eigenen Untersuchungen am gleichen Patientengut mit unterschiedlichen Kontrollgruppen
- (29) Wechselwirkung einiger wesentlicher Faktoren für die Carcinomentstehung in Colon, Mamma und Endometrium

Tabellen:

- (1) Ethnologische Aspekte
- (2) Modifiziert nach Hill (38), Darmbakterien und ihre galleumwandelnden Enzyme
- (3) Internationale Epidemiologie
- (4) Untersuchung einzelner Bevölkerungsgruppen bezüglich weiblicher Geschlechtscarcinome
- (5) Weibliche Carcinom- und Kontrollfälle mit Gallenblasenbefund (Sektionsgut 1965-1982)
- (6) Relatives Risiko einer Carcinomentstehung nach Carcinomart, Gallenblasenbefund und Alter
- (7) Tumorkombinationen bei der gleichen Person
- (8) Prozentualer Anteil von Mehrfachtumoren bei den untersuchten Carcinomen

6.2 Literaturverzeichnis

- (1) ADAMI, H.O., RINSTEN, A., STENKVIST, B. u.a.: Influence of height, weight and obesity on risk of breast cancer in an unselected Swedish population, Br. J. Cancer 1977, 36, 787
- (2) ADAMI, H.O., HANSEN, J., JUNG, B. u.a.: Age at first birth, parity and risk of breast cancer in a Swedish population, Br. J. Cancer 1980, 42, 651
- (3) ADAMI, H.O., MEIRIK, O., GUSTAVSON, S. u.a.: Cholecystectomy and the incidence of breast cancer, Br. J. Cancer 1984, 49, 235
- (4) ALLENDE, H.D., ONA, F.V., DAVIS, H.T.: Gallbladder Disease: Risk Factor for Colorectal Carcinoma?, J. Clin. Gastroenterol. 1984, 6, 51
- (5) ALMOND, H.R., VLAHCEVIC, Z.R., BELL, C.C. u.a.: Bile acid pools, kinetics and biliary lipid composition before and after cholecystectomy, N. Engl. J. Med. 1973, 289, 1213
- (6) ARIES, V., CROWTHER, J.S., DRASER, B.S. u.a.: Bacteria and the aetiology of cancer of the large bowel, GUT 1969, 10, 334
- (7) ARMSTRONG, B.K., BROWN, J.B., CLARKE, H.T. u.a.: Diet and reproductive hormones: a study of vegetarian and nonvegetarian postmenopausal women, J. Natl. Cancer Inst. 1981, 67, 761
- (8) ARTHES, F.G., SARTWELL, P.E., LEWISON, E.F.: The pill, estrogens, and the breast epidemiologic aspects, Cancer 1971, 28, 1391
- (9) BELLMANN, H., RAUCHFUSS, E., WOHLGENUTH, B. u.a.: Zur Pathogenese, Prophylaxe und Regression der Cholelithiasis, Z. ges. inn. Med. 1974, 29, 997
- (10) BENNION, L.J. GRUNDY, S.M.: Risk factors for the development of cholelithiasis in man, N. Engl. J. Med. 1978, 299, 1221
- (11) BERG, J.W., HOWELL, H.A.: The geographic pathology of bowel cancer, Cancer 1974, 34, 807
- (12) BERG, J.W.: Can nutrition explain the pattern of international epidemiology of hormone-dependent cancers?, Cancer Res. 1975, 35, 3345
- (13) BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAMME: Oral Contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumors, Lancet 1973, 1 (817), 1399
- (14) BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAMME: Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy, N. Engl. J. Med. 1974, 290 (1), 15
- (15) BRESLOW, N.E.: Statistical methods in cancer research, Int. Agency f. Research of Cancer 1980
- (16) BURKITT, D.P.: Some Neglected leads to Cancer Causation, J. Natl. Cancer Inst. 1971, 47, 913
- (17) BURKITT, D.P., WALKER, A.R.P., PAINTER, N.S.: Dietary fibre and disease, J. am. med. Assoc. 1974, 229, 1068

- (18) CAPRON, J.P., PIPERAUD, J.L., DUPAS u.a.: Evidence for an association between cholelithiasis and diverticular disease of the colon, Dig. Dis. Sci. 1981, 26, 523
- (19) CASAGRANDE, J.T., PIKE, H.C., ROSS, R.K. u.a.: "Incessant ovulation" and ovarian cancer, Lancet 1979, 2, 170
- (20) CASTLEDEN, W.H., DOOUSS, T.W., JENNINGS, K.P. u.a.: Gallstones, carcinoma of the colon and diverticular disease, Clin. Oncology 1978, 4, 139
- (21) COMFORT, M.W., GRAY, H.K., WILSON, J.M.: Silent gallstones: a ten to twenty year follow-up study of 112 cases, Ann. Surg. 1948, 128, 931
- (22) DESCHER, E.E., RAICHT, R.F.: The influence of bile on the kinetic behaviour of colonic epithelial cells of the rat, Gastroent. 1979, 76, 1120
- (23) DI LELLA, V.: Rara associazione di carcinomi primitivi della mammella e della colecisti, Nuntius Radiologicus 1969, 35 (4), 395
- (24) DOLL, R.: The geographical distribution of cancer, Br. J. Cancer 1969, 23, 1
- (24) DOLL, R.: Cancer in five continents, Proc. R. Soc. Med. 1972, 65, 49
- (26) DOOUSS, T.W., CASTLEDEN, W.H.: Gallstones and Carcinoma of the large bowel, N. Z. med. J. 1973, 77 (490), 162
- (27) DEASER, B.S., IRVING, D.: Environmental factors and cancer of the colon and breast, Br. J. Cancer 1973, 27, 167
- (28) ESSER, W., WEITHOFER, G., BLOD, R.: Zur Bedeutung des Fett- und Rohfasergehalts der Nahrung für die Entstehung des Kolonkarzinoms, Z. Gastroenterol. 1980, 18, 30
- (29) GAFA, M., SARLI, L., SCOBBA, G. u.a.: Cholelithiasis and colorectal cancer, Ital. J. Surg. Sciences 1984, 14 (1), 43
- (30) GRUNDY, S.M., DUANE, W.C., ADLER, R.D. u.a.: Biliary lipid outputs in young women with cholesterol gallstones, Metabolism 1974, 23, 67
- (31) HAENCEL, W., CORREA, P.: Cancer of colon and rectum and adenomatous polyps. A review of epidemiologic findings., Cancer 1971, 28, 14
- (32) HEATON, K.W.: Die faser- und schlackenarme Kost ist eine häufige Ursache von Dickdarmerkrankungen, Internist 1979, 20, 193
- (33) HEPNER, G.W., HOTMANN, A.F., MALAGELDA, JR. u.a.: Increased bacterial degradation of bile acids in cholecystectomized patients, Gastroenterol. 1974, 66, 556
- (34) HERTZ, R.: The Problem of possible Effects of oral contraceptives on cancer of the Breast, Cancer 1969, 24, 1140
- (35) HILL, M. J., GODDARD, P., WILLIAMS, R.E.O.: Gut bacteria and aetiology of cancer of the breast, Lancet 1971, 2, 472
- (36) HILL, M.J.: Bacteria and the aetiology of colonic cancer, Cancer 1974, 34, 815

- (37) HILL, M. J.: Colon cancer: a disease of fibre depletion or dietary excess?, *Digestion* 1974, 11, 289
- (38) HILL, M.J.: The role of colon anaerobes in the metabolism of bile acids and steroid, and its relation to colon cancer, *Cancer* 1975, 36, 2387
- (39) HILL, M.J.: Faecal bile acids and Clostridia in patients with cancer of large bowel, *Lancet* 1975, 1, 535
- (40) HILL, M.J.: Genetic and environmental factors in human colorectal cancer, *Colonic Carcinogenesis*, Malt, Williamson, 31 Falk Symposium, May 1981, 73
- (41) HOLLAND, C., HEATON, K.W.: Increasing frequency of gallbladder operations in the Bristol clinical area, *Br. Med. J.* 1972, 3, 672
- (42) HOOVER, R., GRAY, L.W., COLE, P. u.a.: Menopausal estrogens and breast cancer, *N. Engl. J. Med.* 1976, 295, 401
- (43) ISEM: Alters- und geschlechtsabhängige Verteilung der Cholecystektomie, Inst. für Med. Informationsverarbeitung, Statistik und Biomath. der Univ. München, Computerausdruck
- (44) ISEM: Alters- und geschlechtsabhängige Verteilung der Cholelithiasis, Inst. für Med. Informationsverarbeitung, Statistik und Biomath. der Univ. München, Computerausdruck
- (45) JUNGERMANN, K., MOEHLER, H.: *Biochemie*, Springer Verlag Berlin 1980
- (46) KALINA, T., SJOBERG, J.: Bilereflux after cholecystectomy, *Scand. J. Gastr.* 1981, 16 (Suppl. 67), 153
- (47) KARLSON, P.: *Pathobiochemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978
- (48) LAMBERT, R.: Epidemiology of colorectal carcinogenesis, *Colonic Carcinogenesis*, Malt, Williamson, 31 Falk Symposium, May 1981, 1
- (49) LANGMAN, M. J. S.: Current trends in the epidemiology of cancer of the colon and rectum, *Proc. R. Soc. Med.* 1967, 60, 210
- (50) LEW, E.A., GARFINKEL, L.: Variations in mortality by weight among 750,000 men and women, *J. Chronic Dis.* 1979, 32, 563
- (51) LINOS, D.A., BEARD, L.C., OFALLON, W.M. u.a.: Cholecystectomy and carcinoma of the colon, *Colonic Carcinogenesis*, Malt, Williamson, 31 Falk Symposium, May 1981, 117 oder *Lancet* 1981, 2, 379
- (52) LINOS, D.A., OFALLON, W.M., THISTLE, L.T. u.a.: Cholelithiasis and Carcinoma of the Colon, *Cancer* 1982, 50, 1015
- (53) LIPKIN, M.: Early identifikation of populationgroups at high risk for gastrointestinal cancer, *Colonic Carcinogenesis*, Malt, Williamson, 31 Falk Symposium, May 1981, 31
- (54) LOW BEER, T.S., POHARE, E.W.: Can colonic bacterial metabolites predispose to cholesterol gallstones?, *Br. J. Med.* 1975, 1, 438
- (55) LOWENFELS, A.B.: Does bile promote extra-colonic cancer, *Lancet* 1973, 2, 239

- (56) LOWENFELS, A. B.: Gallstones and risk of cancer, GUT 1980, 21, 1090
- (57) LOWENFELS, A.B., SCHWARTZ, R., PITCHUMONI, C.: Cholelithiasis and cancer, Gastroenterol. 1981, 80 (5), 1218
- (58) LOWENFELS, A.B., DONELLOEF, L., LINDSTROM, C.G. u.a.: Cholelithiasis, Cholecystectomy, and cancer: A Case-Control Study in Sweden, Gastroenterol. 1982, 83, 672
- (59) MACK, T.M., PIKE, M.C., HENDERSON, B.E. u.a.: Estrogens and endometrial cancer in a retirement community, N. Engl. J. Med. 1976, 294, 1262
- (60) MANNES, A.G., WEINZIERL, M., STELLAARD, F. u.a.: Adenomas of the large intestine after Cholecystectomy, GUT 1984, 25 (8), 863
- (61) MANNES, A.G., MAIER, A., THIEME, C. u.a.: Relation between the frequency of colorectal adenoma and the serum cholesterol level, N. Engl. J. Med. 1986, 315, 1634
- (62) MC MICHAEL, A.J., POTTER, J.D.: Do intrinsic sex differences in lower alimentary tract physiology influence the sex-specific risks of bowel cancer and other biliary and intestinal diseases, Am. J. Epidemiol. 1983, 118 (5), 620
- (63) NIETTINEN, T.A.: Cholesterol production in obesity, Circulation 1971, 44, 842
- (64) OSCARSON, J.E.A.: Hormonal influences on experimental colorectal cancer, Colonic Carcinogenesis, Malt, Williamson, 31 Falk Symposium, May 1981,
- (65) PETERS, H., KEIHES, A. M.: Die Cholecystektomie als prädisponierender Faktor in der Genese des Kolorektalen Karzinoms?, Dtsch. med. Wschr. 1979, 104, 1581
- (66) PINTER, D., KRATZSCH, K.H., WALLER, H.: Kolorektales Karzinom - Beziehung zur Cholezystektomie oder zur Cholelithiasis?, Dtsch. Z. Verdau- u. Stoffwechselkr. DDR 1983, 43, 130
- (67) POMARE, E.W., HEATON, K.W.: The effect of Cholecystectomy on bile salt metabolism, GUT 1973, 14, 753
- (68) REDDY, B.S., MARISAWA, T., WEISBURGER, J.H.: Effect of diet with high levels of protein and fat on colon carcinogenesis in F 344 rats treated with 1.2 DMH, J. Natl. Cancer Inst. 1976, 57, 567
- (69) REDDY, B.S., WYNDER, E.L.: Metabolic epidemiology of colon cancer. Fecal bile acids and neutral sterols in colon cancer patients and patients with adenomatous polyps, Cancer 1977, 39, 2533
- (70) REDDY, B.S., HEDGES, A.R., LAAKSOTT, K. u.a.: Metabolic epidemiology of large bowel cancer, Cancer (Philad.) 1978, 42, 2832
- (71) REDDY, B.S., COHEN, L.A., MC COY, G.D. u.a.: Nutrition and its relationship to cancer, Adv. Cancer Res. 1980, 32, 237
- (72) RODA, E., ALDINI, R., MAZZELLA, A. u.a.: Enterohepatic circulation of bile acids after cholecystectomy, GUT 1978, 19, 640

- (73) ROUSDAHL, M.M.: The national large bowel cancer project summary of the 1979 workshop: approaches to prevention and treatment of large bowel cancer, *Cancer* 1980, 45, 1264
- (74) SAARLÄNDISCHES KREBSREGISTER: Saarländische Krebsdokumentation 1979-81
- (75) SARTWELL, P.E., ARTHES, F.G., TONASCIA, J.A.: Epidemiology of benign breast lesions: lack of association with oral contraceptive use, *N. Engl. J. Med.* 1973, 288, 551
- (76) SCHOTTFELD, D., BERG, J.W.: Incidence of Multiple Primary Cancers of the Female Breast and Genital Organs, *J. Natl. Cancer Inst.* 1971, 46, 161
- (77) SHAFFER, E.A., BRAASCH, J.W., SMALL, D.M.: Bile composition at and after surgery in normal persons and patients with gallstones. Influence of cholecystectomy., *N. Engl. J. Med.* 1972, 287, 1317
- (78) SHAFFER, E.A., SMALL, D.M.: Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease, *J. Clin. Invest.* 1977, 59, 828
- (79) SILVERMAN, S.J., ANDREWS, A.W.: Bile Acids: Co-mutagenic Activity in the Salmonella-Mammalian-Microsome Mutagenicity Test: Brief Communication, *J. Natl. Cancer Inst.* 1977, 59, 1557
- (80) STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN: Todesursachen 1983; Gesundheitswesen 12, 4, W. Kohlhammer GmbH Stuttgart und Mainz
- (81) SUTOR, D.J., WOOKLEY, S.E.: A statistical survey of the composition of gallstones in eight countries, *GUT* 1971, 12, 55
- (82) THOMPSON, M.H.: The role of diet in relation to faecal bile acid concentration and large bowel cancer, *Colonic Carcinogenesis*, Malt, Williamson, 31 Falk Symposium, May 1981, 49
- (83) TURNBULL, P.R.G., SMITH, A.H., ISBISTER, W.H.: Cholecystectomy and cancer of the large bowel, *Br. J. Surg.* 1981, 68, 551
- (84) TURUNEN, M.J., KIVILAAKSO, E.O.: Increased risk of colorectal cancer after cholecystectomy, *Ann. Surg.* 1981, 194, 639
- (85) VERNICK, L.J., KULLER, L.H., LOHNSOONTHORN, P. u.a.: Relationship between cholecystectomy and ascending colon cancer, *Cancer* 1980, 45, 392
- (86) VERNICK, L.J., KULLER, L.H.: Cholecystectomy and right sided colon cancer: an epidemiological study, *Lancet* 1981, 2, 381
- (87) VESSEY, M.P., DOLL, R., SUTTON, P.M.: Oral contraceptives and breast neoplasia: a retrospective study, *Br. med. J.* 1972, 3, 719
- (88) WASSNER, U.J.: Das Gallensteinleiden im Spiegel der Statistik, *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 1975, 285, 160
- (89) WATANABE, S., KODAMA, T. u.a.: Multiple Primary Cancers in 5,456 Autopsy Cases in the National Cancer Center of Japan, *J. Natl. Cancer Inst.* 1984, 72, 5
- (90) WEITZ, H., MAYRING, K., WIEBECKE, B. u.a.: Cholezystektomie, Cholelithiasis und Dickdarmkarzinom, *Dtsch. med. Wschr.* 1983, 2, 53

- (91) WEITZ, H., KIRSCHENEDER, C., WIEBECKE, B. u.a.: The Effect of Cholecystectomy on the Induction of Colorectal tumors in mice by 1.2-Dimethylhydrazine, Res. Exp. Med. 1984, 184, 59
- (92) WERNER, B., DE MEER, K., MITSCHKE, H.: Cholecystectomy and carcinoma of the colon, Z. Krebsforschg. 1977, 88, 223
- (93) WIEBECKE, B., WEITZ, H.: Der Einfluß einer hohen Colostomie auf die Entwicklung 1.2 DMI-induzierter intestinaler Tumoren der Ratte, Verh. Dtsch. Ges. Path. 1982, 66, 462
- (94) WIEBECKE, B., WEISS, M., CULLMANN, H.J. u.a.: Resorptive cocarcinogene Wirkung von Galle bei der DMI-induzierten Entstehung von Darmtumoren der Ratte, Verh. Dtsch. Ges. Path. 1983, 67, 709
- (95) WILLIAMSON, R.C.N., BAUER, F.C.R., ROSS, J.S. u.a.: Enhanced colonic carcinogenesis with azoxymethane in rats after pancreaticobiliary diversion to mid small bowel, Gastroenterol. 1979, 76, 1386
- (96) WINKLER, R., PFEIFFER, H., AYISI, K. u.a.: Spontaneous colostomy cancer in rat: a handy model of colonic carcinogenesis, Colonic Carcinogenesis, Malt, Williamson, 31 Falk Symposium, May 1981, 245
- (97) WINKLER, R.: Das colorectale Carcinom, Chirurg 1981, 52, 201
- (98) WYNDER, E.L., HYAMS, L., SHIGEMATSU, T.: Correlations of international cancer death rates, Cancer 1967, 20, 113
- (99) WYNDER, E.L., REDDY, B.S.: The epidemiology of cancer of the large bowel, Am. J. Dig. Dis. 1974, 19, 937
- (100) WYNDER, E.L., REDDY, B.S.: Dietary fat and colon cancer, J. Natl. Cancer Inst. 1975, 54, 7
- (101) WYNDER, E.L.: Dietary factors related to breast cancer, Cancer 1980, 40, 899

6.3 Lebenslauf

Name	Elke Langenau, geb. Stein
Adresse	Ettenhoferstraße 12, 8080 Fürstenfeldbruck
geboren	am 25.10.1960 in München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Beruf	Ärztin, Approbation als Ärztin seit dem 15. Mai 1987; seit 1. Juni angestellt als wissenschaftliche Hilfskraft im Pathologischen Institut der Universität München
Glaubensbekenntnis	römisch katholisch
Familienstand	verheiratet seit 16.7.1986
Eltern	Hermann Stein, Diplom-Ingenieur Renate Stein, geb. Magon, Kauffrau
Ehemann	Christian Langenau, Offizier der Luftwaffe
Schulbildung	Grundschule an der Schleißheimer Str., München: von September 1967 bis Juli 1971 Willi-Graf-Gymnasium, München: von September 1971 bis Juli 1980, 27. Juni 1980 Abschluß mit der Allgemeinen Hochschulreife Ludwig-Maximilians-Universität, Medizinische Fakultät, München: von Oktober 1980 bis Mai 1987 22. März 1983 Ärztliche Vorprüfung abgelegt 22. März 1984 ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abgelegt 21. März 1986 zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abgelegt 29. und 30. April 1987 dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abgelegt
Praktika	Krankenpflegepraktikum: 1. August bis 30. September 1980 in der psychiatr. Pflegestation des Bezirkskrankenhauses Haar, Haar Famulaturen in Innerer Medizin: 1. September bis 31. Oktober 1983 in der Praxis Dr. B. Zönnchen in Ottobrunn 1. bis 31. August 1984 im Krankenhaus Traunstein Famulaturen in Pathologie: 12. bis 26. April 1983, 1. bis 5. August 1983 und 2. bis 30. April 1984 im Pathologischen Institut der Universität München Famulaturen in Chirurgie: 1. bis 30. September 1984 im Krankenhaus Traunstein 11. März bis 12. April 1985 in der Praxis und den Belegkliniken der Drs. Coopwood, Ross, Smith und Renger in Austin, Texas, USA

Famulatur in Kinderkardiologie:

5. bis 31. August 1985 im Deutschen Herzzentrum,
München

Praktisches Jahr:

21. April 1986 bis 22. März 1987

Innere Medizin in der Medizinischen Klinik
Innenstadt in München

Chirurgie im Klinikum Großhadern in München

Psychiatrie im Bezirkskrankenhaus Haar in Haar

Dissertation

seit 1. Oktober 1983 auf dem Gebiet der Krebsforschung
im Pathologischen Institut der Universität München

